

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Année 1980 N° 304

LES HEPATITES CHRONIQUES ET LES CIRRHOSSES DUES AU VIRUS NON A-NON B

THESE

présentée
à l'Université Claude Bernard - LYON I
U.E.R. Faculté de Médecine Alexis Carrel
et soutenue publiquement le 10 juillet 1980
pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

ALLARD Christian

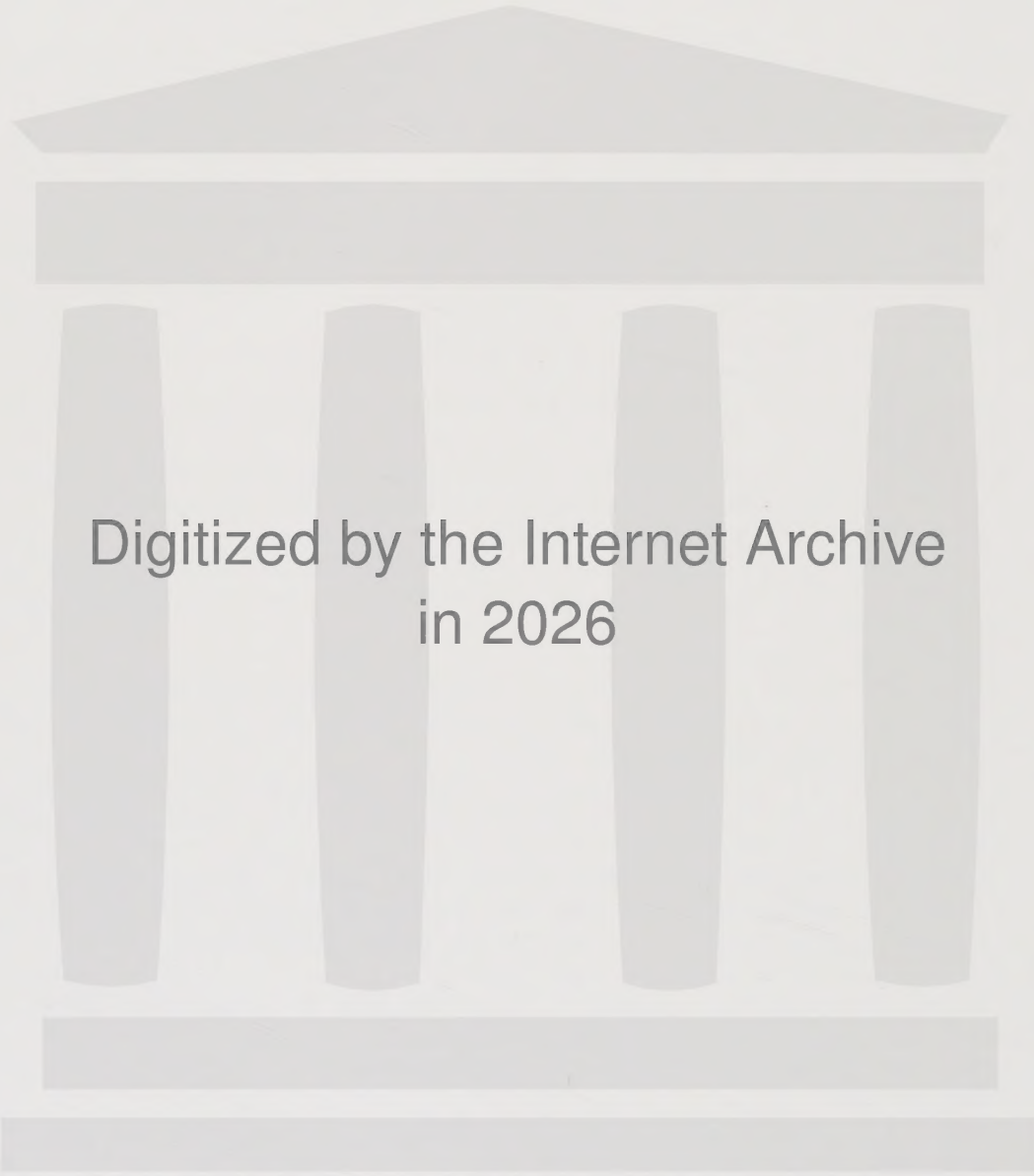
Interne des hôpitaux de Lyon
né le 29 juillet 1951
à LYON 6° (Rhône)



Editions L'HERMÈS
31 rue Pasteur 69007 LYON

E R R A T A

- page 4 : ligne 14 ref 7 et non 6, ligne 20 supprimer la ref 334
- page 5 : ligne 1 supprimer la ref 268
- page 7 : lignes 24 et 28 supprimer la ref 334
- page 8 : lignes 20 et 28 supprimer les ref 448 et 22
- page 9 : ligne 1 supprimer la ref 435
- page 10 : ligne 4 supprimer la ref 86, ligne 7 ref 402 et non 462
- page 16 : ligne 23 ref 360 et non 261
- page 18 : ligne 5 ref 322 et non 22, dernière ligne supprimer 334
- page 20 : lignes 10 et 12 supprimer les ref 291 et 328
- page 21 : ligne 10 ref 6 et non 5, ligne 16 supprimer 260
- page 27 : ligne 11 supprimer 442
- page 29 : lignes 21 et 22 supprimer les ref 334 et 191
- page 32 : ligne 13 ref 365 et non 164, ligne 19 supprimer 317
- page 34 : ligne 5 ref 373 et non 317, ligne 26 ref 365 et non 383
- page 38 : ligne 12 lire diminueraient et non dissémineraient
- page 47 : ligne 14 lire EDTA et non EATA
- page 51 : ligne 14 lire $p < 0,05$, ligne 15 $p < 0,01$ et $p > 0,20$
- page 78 : ligne 21 et ligne 24 $p < 0,001$
- page 79 : ligne 15 après HCP NANB et ligne 21 après HCA NANB ajouter $p < 0,001$
- page 84 : ligne 9 (Ig M) supprimer:diminuées une fois sur 6 HCP et 2 fois sur 11 HCA, ligne 14 lire:sur les 6 patients ... ligne 19 ajouter Waaler Rose
- page 86 : avant dernière ligne lire : et une ballonnisation étaient ...
- page 90 : lignes 12 et 13 lire : et l'évolution de ces formes plus défavorable
- page 93 : ligne 10 : les γ GT sont ... et les γ g
ligne 25 lire il n'y a pas d'anticorps anti-mitochondries
- page 98 : ligne 21 et 22 lire 6 et 60 mois et 6 et 13 mois
- page 100 : ligne 7 ref 450 et non 475
- page 102 : ligne 9 ref 71 et non 352, ligne 10 ref (87, 262, 445) et non (318, 420 ...), ligne 11 ref (73, 135, 280, 400, 454) et non (216, 381 ...)
- page 104 : dernière ligne ref (42, 368, 375, 487) et non (240, 184...)
- page 110 : ligne 5 supprimer la ref 5, ligne 6 supprimer 30 et 301
- page 115 : ligne 2 ajouter : ... ne peut être éliminée.
- page 116 : ligne 10 lire 229 et non 299
- page 117 : ligne 8 $p < 0,01$, ligne 9 $PA > 700$ UI/l, ligne 11 γ GT
- page 130 : ref 28 lire due to hydrallazine
- page 133 : ref 52 lire low doses of paracetamol
- page 168 : 321 = 322
- page 169 : ref 333 lire alpha 1 antitrypsin
- page 184 : ref 440 lire sulfonamide
- page 186 : ref 455 lire Rev. Prat., 1980 ...



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554205_0010

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Année 1980 N°

LES HEPATITES CHRONIQUES ET LES CIRRHOSSES DUES AU VIRUS NON A-NON B

THESE

présentée
à l'Université Claude Bernard - LYON I
U.E.R. Faculté de Médecine Alexis Carrel
et soutenue publiquement le 10 juillet 1980
pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

ALLARD Christian

Interne des hôpitaux de Lyon
né le 29 juillet 1951
à LYON 6° (Rhône)



Editions L'HERMÈS
31 rue Pasteur 69007 LYON

Group 1000

LES MALADIES CHRONIQUES
ET LES CIRRHOSIS
DUES AU VIRUS NON A-ON B



THÈSE

présentée
à l'Université Claude Bernard - LYON I
à la Faculté de Médecine Albert Calmette
et soutenue publiquement le 10 juillet 1980
pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

ALLARD Christian

Institut des maladies de l'estomac
et du 29 juillet 1981
à LYON 6 (Rhone)



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

<u>Président de l'Université</u>	: Professeur D. GERMAIN
<u>Premier Vice-Président</u>	: Professeur M. DUFAY
<u>Deuxième Vice-Président</u>	: M. J.C DUPLAN
<u>Troisième Vice-Président</u>	: Mle A. ECHALLON
<u>Secrétaire Général</u>	: M. J. RAMBAUD

=====

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE ET

LEUR DIRECTEUR

ALEXIS CARREL - Professeur R. MORNEX

GRANGE BLANCHE - Professeur P. ZECH

LYON NORD - Docteur Y. MINAIRE (Maître de Conférences Agrégé)

SUD OUEST - Professeur J. NORMAND

=====

BIOLOGIE HUMAINE - Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Professeur A. MORGON

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Professeur C.A. BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Professeur J. PARRET

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. A. MILLON

MATHEMATIQUES - Professeur P. PICARD

PHYSIQUE - Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Madame VARAGNAT (Maître Assistante)

SCIENCES DE LA NATURE - Professeur Y. LEMOIGNE

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Mle Le Professeur Jeanne-Françoise WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 - Professeur VILLE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 - Professeur GALLET
Directeur ENSAM

OBSERVATOIRE - M. Guy MONNET - Astronome Adjoint

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Professeur M. GUSAKOW

U.E.R. DE MECANIQUE - Professeur Geneviève COMTE-BELLOT

=====

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

DE LA FACULTE ALEXIS CARREL

1ER CYCLE :

ANATOMIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAIN BOUCHET

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE-BIOLOGIE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHRISTIAN GIROD

CHIMIE-BIOCHIMIE-STRUCTURALE : MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUDE NOFRE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

BIOCHIMIE MEDICALE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-ANDRÉ BERTRAND

MATHEMATIQUES-STATISTIQUES : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN SITE

PHYSIOLOGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL PELLET, (M.C.A.)

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL SCHMITT, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE : MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL BERGER

PSYCHOLOGIE MEDICALE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN GUYOTAT

SCIENCES SOCIALES ET ECONOMIE MEDICALE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS ROCHE

2ÈME CYCLE :

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL TOMMASI

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT LOIRE, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

BACTERIOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN FLEURETTE

CANCEROLOGIE : MADAME LE DOCTEUR CHEIX

CARDIOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-PIERRE DELAHAYE

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES BEAUNE, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

CHIRURGIE CARDIAQUE : MONSIEUR LE DOCTEUR GÉRARD CHAMPSAUR

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

CHIRURGIE DIGESTIVE : MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL MAILLET

CHIRURGIE INFANTILE : MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE DAUDET,

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

CHIRURGIE OSSEUSE-ORTHOPÉDIQUE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES DE MOURGUES

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-JACQUES COMTET (M.C.A.)

CHIRURGIE VASCULAIRE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES DESCOTES

DERMATOLOGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR PERROT MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION : MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS BERTHEZENE
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

GASTRO-ENTEROLOGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS DESCOS
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

GENETIQUE GENERALE : MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL HERMIER

GYNECOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR YVES ROCHET
MONSIEUR LE DOCTEUR ALAIN BREMOND , MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

HEMATOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-JACQUES VIALA

HEMOBIOLOGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR DECHAVANNE (M.C.A.)

HYGIENE : MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-CLAUDE MONIER (M.C.A.)

MALADIES INFECTIEUSES : MONSIEUR MAURICE GIROUD
PROFESSEUR AGRÉGÉ DU VAL DE GRÂCE

MEDECINE EXPERIMENTALE : MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ MORNEX

MEDECINE LEGALE : MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS ROCHE

MEDECINE DU TRAVAIL : MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES BOURRET

NEPHROLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD FRANCOIS

NEURO-CHIRURGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES FISCHER
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ
MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT DERUTY, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

NEUROLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL DEVIC
MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL TROUILLAS, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

OBSTETRIQUE : MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ GARMIER

OPHTALMOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE PAUPERT-RAVAULT

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI MARTIN

PARASITOLOGIE : MADEMOISELLE LE DOCTEUR MADELEINE MOJON
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

PEDIATRIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ FRANCOIS
MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS DAVID , MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

PHARMACOLOGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-CLAUDE EVREUX
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

PNEUMO-PHTISIOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER TOURAINÉ
MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE BERNARD (M.C.A.)

PSYCHOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN GUYOTAT
MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL MARIE-CARDINE (M.C.A.)

RADIOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR EDOUARD PINET
MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE BUFFARD, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ
MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS CHOLLAT, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

RHUMATOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MEUNIER

SEMEIOLOGIE CHIRURGICALE : MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES VIGNAL
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

SEMEIOLOGIE MEDICALE : MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES ORGIAZZI
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

STOMATOLOGIE : MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUMAS

THERAPEUTIQUE, REEDUCATION ET READAPTATION FONCTIONNELLE :
MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL EYSSETTE, (M.C.A.)

TRAUMATOLOGIE-CHIRURGIE GENERALE : MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES SPAY
MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ
MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE TISSOT, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

URGENCE-REANIMATION : MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND DELEUZE
MADAME LE DOCTEUR SUZANNE ESTANOVE, (M.C.A.)

UROLOGIE : MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL PERRIN, MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

COMPOSITION DU JURY

Monsieur le Professeur R. BRETTE Président

Monsieur le Professeur J. FEROLDI

Monsieur le Professeur M. SEPETJIAN

Monsieur le Professeur Agrégé R. LEVRAT

Monsieur le Professeur Agrégé C. TREPO

CE TRAVAIL EST DEDIE :

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE ET A MA MERE

Parents d'un dévouement exeptionnel.

Tribut de respect, de reconnaissance et d'amour filial.

A MES BEAUX-PARENTS

A l'image de mes parents

Ils m'ont accueilli et aidé comme leur fils.

A MARIE-PIERRE

Epouse et Mère exemplaire.

Témoignage d'une gratitude et d'un amour inaltérable pour
tous ses bienfaits.

A CHRISTOPHE ET MARIE-LAETITIA

A tous ceux qui par leur aide, leur travail ou
leurs conseils nous ont aidés à la réalisation de ce travail.

Monsieur Le Professeur R. BRETTE

Monsieur Le Professeur J. FEROLDI

Monsieur Le Professeur M. SEPETJIAN

Monsieur Le Professeur R. LAMBERT

Monsieur Le Professeur Agrégé C. TREPO

Monsieur Le Docteur P. CHEVALLIER-QUEYRON

Madame Le Docteur F. BERGER

Monsieur Le Docteur D. GRIMAUD

Monsieur Le Docteur P. CHOSSEGROS

Nous remercions particulièrement :

Notre Président de Thèse, Monsieur Le Professeur R. BRETTE

Il nous a toujours conseillé avec bienveillance et sa sérénité a su nous redonner courage pour l'achèvement de ce travail.

Monsieur Le Professeur J. FEROLDI

Il nous a accueilli avec attention et simplicité. Nous sommes très honoré d'avoir pu le rencontrer à l'occasion de cette thèse.

Monsieur Le Professeur M. SEPETJIAN

Nous lui sommes profondément reconnaissant. Sans sa collaboration et celle du personnel de son service, ce travail n'aurait pas pu être réalisé.

Monsieur Le Professeur Agrégé R. LEVRAT

Nous apprécions particulièrement ses qualités humaines, son contact chaleureux et la confiance qu'il nous témoigne.

Monsieur Le Professeur Agrégé C. TREPO

Il nous a fait profité de ses découvertes en nous confiant ce sujet. Nous le remercions de nous avoir guidé avec une grande gentillesse.

S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E

En présence des maîtres de cette école,
de mes chers condisciples, je promets et je jure
au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois
de l'honneur et de la probité dans l'exercice de
la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes
yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront
confiés et mon état ne servira pas à corrompre
les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes
maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction
que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis resté fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé
de mes confrères si j'y manque.

I N T R O D U C T I O N

La découverte des marqueurs du virus de l'hépatite A et du virus de l'hépatite B a permis d'individualiser des hépatites non A-non B (NANB). Plusieurs travaux ont essayé d'en préciser les caractéristiques, mais la fiabilité de ces études était limitée par l'absence de sérologie spécifique.

La mise en évidence dans le sérum et dans le foie de marqueurs spécifiques du virus NANB nous a amené à étudier rétrospectivement 74 cas d'hépatites chroniques et de cirrhoses cryptogénétiques toutes dépourvues d'antigène HBs circulant.

Pour chaque cas, nous avons fait conjointement une étude sérologique et immuno-histologique de tous les marqueurs des virus B et NANB, afin d'individualiser de manière rigoureuse les hépatites chroniques et les cirrhoses dues au virus NANB.

- Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et histologiques ont été précisées.

- Nous avons comparé nos résultats avec ceux des hépatopathies chroniques dues au virus B.

- Enfin, nous avons essayé d'éclairer les problèmes nosologiques des cirrhoses cryptogénétiques.

C H A P I T R E I

LES HEPATITES NON A - NON B - REVUE DE LA LITTERATURE

I - HISTORIQUE

1) Hépatite sérique et hépatite infectieuse:

Si l'hépatite virale était déjà connue d'Hippocrate (377 av. J.C.), ce n'est qu'en 1939 que les études épidémiologiques permirent de distinguer, l'hépatite infectieuse (à virus A) de l'hépatite sérique (à virus B) (264). Mais la recherche des agents responsables demeurait infructueuse.

2) Sérologie du virus de l'hépatite B (VHB)

- La découverte en 1964 par BLUMBERG de l'antigène Australia (46,47), appelé plus tard antigène HBs (Ag HBs), puis son association au virus B de l'hépatite (242,48,350,328,49) , allait permettre le diagnostic sérologique des infections à VHB et le développement de techniques de plus en plus sensibles pour la détection de l'Ag et de l'anticorps anti HBs (190, 259).

- En 1971 ALMEIDA et coll (6) découvraient l'antigène HBc. Deux ans plus tard, HOOFNAGLE et coll (196) proposaient de rechercher l'anticorps correspondant pour préciser le diagnostic de l'hépatite B. L'Ac anti HBc étant régulièrement retrouvé à la phase aiguë des infections à VHB (197, 243), sa recherche par des méthodes sensibles (185,358) est importante pour prouver l'existence d'une infection à virus B en l'absence d'Ag HBs (200, 334).

- Enfin, la découverte de l'Ag et de l'Ac e en 1972 par MAGNIUS (273, 274) a permis de compléter nos connaissances sérologiques du virus de l'hépatite B.

3) Sérologie du virus de l'hépatite A (VHA)

En 1973 FEINSTONE et coll (137) découvraient dans les selles de malades présentant une hépatite épidémique aiguë, des particules virales capables d'être agglutinées par le sérum des sujets convalescents. Le virus A ainsi identifié, de nouvelles techniques sérologiques se développèrent

(192,268,299, 303, 356, 359) permettant d'identifier les infections à VHA par l'augmentation du taux d'Ac ou l'existence d'Ac de type IgM (57, 148, 261,461,94).

4) Suspicion d'hépatites NANB

Les découvertes de sérologies spécifiques et sensibles pour l'identification des hépatites A et B a conduit à individualiser un troisième type d'hépatite appelé non A- non B (NANB).

Bien avant la découverte de la sérologie du VHA et du VHB, dès 1956, l'existence de plus de 2 virus a été suspectée en se basant sur l'étude d'accès successifs d'hépatites chez les drogués (179, 254). L'hépatite A et l'hépatite B conférant l'immunité, il était difficile d'expliquer chez certains sujets, 3 épisodes d'hépatite avec guérison de chacun d'eux.

Les études épidémiologiques des hépatites post-transfusionnelles (HPT) (357) devaient confirmer cette hypothèse. Malgré l'élimination des flacons contaminés par le VHB, les patients présentaient des HPT dont 90 % ne pouvaient être sérologiquement rattachés au VHA ou au VHB (138). La fréquence des ces hépatites étant plus élevée avec le sang de donneurs rémunérés (de condition socio-économique plus modeste) qu'avec le sang de bénévoles.

En 1974, une étude prospective de PRINCE et coll (353) montre que sur 51 cas d'HPT 96 (71 %) ne sont pas dus au virus B et ont une incubation trop longue pour être rapportés au virus A. Les auteurs suggèrent l'existence d'un virus C. Cette approche épidémiologique devait être confirmée par MOSLEY et coll (305).

L'hépatite NANB étant définie par l'absence de preuve sérologique d'infection par le VHA ou le VHB (12,138, 230, 353), le terme non A-non B fut préféré à celui d'hépatite C. Cette nouvelle dénomination n'excluant pas la possibilité de plusieurs agents.

MOSLEY et coll (306) étudiant 30 épisodes d'hépatite chez 13 toxicomanes montrent que plus de 50 % peuvent être étiquetés NANB et évoquent l'existence d'au moins 2 types de virus NANB, immunologiquement distincts. De nombreux auteurs appuieront cette hypothèse sur des arguments cliniques (154,403,183) ou sérologiques (91, 403).

HRUBY et coll décriront jusqu'à 4 épisodes d'hépatite NANB chez un hémophile recevant des concentrés de facteur VIII mais discuteront le rôle d'un toxique contenu dans la préparation et responsable de ces hépatites (203).

Les essais de transmission expérimentale au chimpanzé à partir de 1978 montreront la nature virale des hépatites NANB (15,195,485,419,420,421) qui sera confirmée la même année par la découverte d'un système Ag/Ac spécifique (450) puis en 1979 par la mise en évidence de particules virales (175).

II - DEFINITION

On entend par hépatites NANB, des hépatites dues à un ou plusieurs virus essentiellement hépatotropes en dehors des virus A et B.

Le diagnostic d'hépatite NANB est en l'absence de sérologie spécifique un diagnostic d'exclusion. Il convient d'éliminer :

- les hépatites toxiques et médicamenteuses
- les hépatites occasionnées par des virus à tropisme hépatique non spécifique :

- . essentiellement le virus d'EPSTEIN-BARR (E.B.) de la mononucléose infectieuse (181, 249, 355) et les cytomégalovirus (C.M.V.) (19, 325, 334, 431, 463).

- . mais aussi,
- les autres herpès virus (herpès-simplex, virus varicelle-zona) (131)

- les entérovirus (248)

- les adénovirus (65)

- les virus des pays chauds (dengue, fièvre jaune, fièvre de Marburg, de Lassa, d'Ebola)

- enfin, les infections à VHA et VHB doivent être écartées sur des critères sérologiques précis :

- . absence d'augmentation du titre d'Ac anti-HA en dosage radioimmunologique (D.R.I.) (148, 192, 261, 359) et/ou l'absence d'Ac spécifiques de classe IgM (94) pour l'hépatite A.

- . négativité de l'Ag HBs et de l'Ac anti-HBc (200, 334) en D.R.I. et absence d'apparition d'Ac anti-HBs dans les suites de l'hépatite. Il conviendrait également d'éliminer la présence d'Ag HBs ou HBc hépatiques, la positivité de l'Immunofluorescence (I.F.) étant un indicateur plus sensible que la présence dans le sang (329, 334).

En pratique, on élimine l'étiologie médicamenteuse et les rôles du virus EB, du CMV, du VHA et du VHB. Mais la découverte d'un système Ag/Ac sérique et d'un Ag hépatique associés aux hépatites NANB permet maintenant un diagnostic sérologique et immuno-histologique (450).

III - TRANSMISSION EXPERIMENTALE

1) Transmission à l'homme

Dans une étude conduite en 1954 (314, 318), les sérums de six donneurs asymptomatiques impliqués dans la transmission d'hépatites virales étaient inoculés à des volontaires. Cinq de ces sérums, responsables d'hépatite clinique ont été réanalysés en 1977 par HOOFNAGLE et coll (199). Trois d'entre eux furent responsables de neuf hépatites NANB, aucun des sujets inoculés n'avait d'infection à VHA, VHB, cytomégalo virus ou virus d'Ebstein-Barr. Il existait une immunité contre le même inoculum donc contre le virus NANB. Un portage chronique du virus fut démontré.

2) Transmission au chimpanzé

Le chimpanzé peut contracter à la fois l'hépatite A et l'hépatite B et se présente donc comme un modèle expérimental fiable pour rechercher l'existence d'un agent transmissible dans les hépatites NANB.

ALTER et coll (15) furent les premiers à transmettre de façon formelle des hépatites NANB au chimpanzé : les plasmas de quatre patients présentant une hépatite NANB aigüe ou chronique et le sang d'un donneur impliqué dans 2 cas d'HPT furent inoculés à cinq chimpanzés qui firent cinq hépatites. Cette transmission a été confirmée par plusieurs équipes (58, 140, 183, 217, 420, 448, 485) à partir du sérum de malades (195), du sang de donneur (15) ou de ses dérivés comme le facteur VIII (58, 457) ou le facteur IX (485).

Des passages successifs de l'agent à d'autres chimpanzés ont été réalisés (140, 354, 419, 421, 58) avec des échantillons prélevés avant le pic des transaminases (419) prouvant une virémie précoce.

Enfin, ces expériences confirment la suspicion de plusieurs virus NANB (91, 306) en effet, il fut prouvé d'une part la transmission d'hépatite à incubation courte de 2 à 7 semaines (22, 420, 457) où à incubation longue de 10 à 13 semaines (15, 485) et d'autre part, la transmission de plusieurs hépatites NANB à un même animal (457). Le chimpanzé George est à ce sujet tout à fait démonstratif ; il contracta successivement une hépatite A résolutive (7, 436), une hépatite B et NANB d'incubation longue, suivies d'une résolution biologique et histologique

complètes (435) et après injection de facteur VIII contaminé (58), une quatrième hépatite d'incubation courte qui lui fut fatale.

Cependant, TABOR et coll (423) ne parviennent pas à transmettre successivement au chimpanzé des hépatites NANB présumées d'agents différents et concluent à l'existence d'un virus unique ou de plusieurs virus ayant un Ag commun ou similaire.

Les transmissions expérimentales permettent, enfin, d'affirmer comme pour le virus B, l'existence d'un portage chronique du virus B (15, 195, 419, 420, 485).

Au total, ces expériences permettent de retenir l'existence :

- d'au moins 2 agents transmissibles d'hépatites NANB.
- d'une virémie précoce
- d'un portage chronique

IV - SEROLOGIE NANB

L'étude des hépatites post transfusionnelles ainsi que les expériences de transmission expérimentale de la maladie ont conduit à suspecter une antigénémie spécifique (15,138,230,306,457,86,183) et à rechercher par analogie au VHB un système Ag/Ac caractéristique des infections à virus NANB.

1) SHIRASHI (462) en 1978, détecte en immunodiffusion (ID) un système Ag/Ac dans les hépatites NANB.

Etudiant 156 cas d'HPT, l'auteur trouve 116 hépatites NANB qu'il classe en 2 groupes suivant la durée d'incubation et le pic des transaminases :

a) Groupe N°1, soit 52 patients, caractérisé par :

- 1'évolution monophasique des SGPT se normalisant en 5, 8 semaines,
- une incubation courte de 5, 7 semaines

b) Groupe N°2 , soit 30 patients, caractérisé par :

- 1'évolution biphasique des SGPT se normalisant en 17,5 semaines.
- une incubation plus longue de 7,2 semaines (34 cas intermédiaires ne peuvent être classés).

Les sérums prélevés à la phase aigüe (supposés contenir 1'Ag) de 10 malades du type 1 et de 13 malades du type 2 furent testés en I.D., vis à vis du sérum de convalescent (supposé contenir 1'Ac).

Les résultats sont donnés dans le tableau 1.

Tableau 1

Résultat de la sérologie NANB d'après SHIRASHI

	GROUPE N° 1	GROUPE N° 2
Nb	10	13
Ag NANB	4 (40%)	13 (100%)
Apparition secondaire de l'Ac NANB	0	4

Dans le groupe 2, l'Ag est détecté dans 9 cas sur 13 avant le pic des SGPT apparaissant 1 à 5 semaines après les transfusions et persistant 8 à 24 semaines. Les Ac apparus 2 semaines après la disparition de l'Ag persistaient 4 semaines. Il faut noter que chez 4 patients, l'Ag était présent avant les transfusions traduisant probablement un portage chronique. Dans le groupe 1, l'Ag est présent 4 fois à la phase aigüe pendant 1 à 2 semaines, l'Ac n'est pas retrouvé.

Ces marqueurs ne sont pas retrouvés chez les donneurs sains ou en cas d'hépatite alcoolique, mais sont notés 1 fois sur 25 hépatomes et dans 12 cas sur 21 hépatites non post-transfusionnelles.

Caractéristiques biochimiques : l'Ag migre en immunoélectrophorèse dans la région des β globulines et est facilement différencié de l'Ag A (137) ou B (47). Son PM compris entre 100 000 et 300 000 et sa faible densité montrent qu'il n'est plus une simple lipoprotéine.

2) PRINCE (354), la même année détectait une antigénémie en D.R.I. dans les hépatites NANB, l'antigène étant neutralisé par le sérum des convalescents. Détecté chez le chimpanzé, 1 semaine à 6 mois après l'incubation, puis chez l'homme, il se révélait non spécifique.

3) En 1979, TREPO et coll (447, 449, 450, 451

)découvraient

à leur tour un nouveau système Ag/Ac sérique en I.D..

Parmi 8 hépatites aiguës NANB, l'Ag fut détecté 4 fois et l'antigénémie persista 2 à 6 semaines. L'Ac fut détecté 3 fois.

Sa spécificité, prouvée par son absence dans les sérums pré-transfusionnels ou dans d'autres types d'hépatites ainsi que sa détection, soit avant, soit après l'augmentation des transaminases, montrent bien qu'il ne s'agit pas d'un Ag hépatique libéré par la nécrose hépatocytaire (489). En effet, il peut apparaître de nombreux Ag d'origine hépatique ou liés à des lipoprotéines anormales en cas d'hépatopathie (403). La mésaventure de l'Ag Milan dans les hépatites A en est l'illustration (86, 489).

L'Ag fut également mis en évidence en IF dans le noyau des hépatocytes (451, 467) et son identité avec celui de SHIRASHI démontrée (467).

L'existence lors de la réaction d'I.D. de 2 lignes de précipitation distinctes semble signifier qu'il existe au moins 2 systèmes Ag/Ac associés à ce type d'hépatite NANB (467).

Le premier Ag par sa date d'apparition, sa date de séroconversion, son poids moléculaire et sa localisation intra-nucléaire semble être l'équivalent de l'Ag e₃ du virus B et pourrait être dénommé AG NANBe (443, 446).

Le deuxième Ag détecté dans le noyau des hépatocytes, par son analogie avec l'Ag HBc du virus B, pourrait être dénommé Ag NANBc.

La double parenté antigénique vient d'être démontrée (456) et il existe probablement une antigénicité croisée entre l'HBe et le NANBe d'une part, l'HBc et le NANBc d'autre part.

4) D'autres auteurs viennent de confirmer l'existence d'Ag sérique (422), ou hépatique (225) dont l'identité reste à démontrer.

V - VIRUS NANB

Les données cliniques, biologiques et épidémiologiques suggèrent que le ou les virus NANB se rapprochent plus du VHB que du VHA. La découverte d'une sérologie spécifique a confirmé ces données comme nous venons de le voir.

Plusieurs agents ont été successivement mis en cause sans qu'aucun n'ait été formellement identifié, comme virus NANB :

- l'Ag Milan (489, 86);
- le GB virus (8, 112) inoculable au marmouset contrairement aux hépatites NANB humaines (424).
- un picornavirus (285)
- un virus à ARN de 16 à 25 nm (480)
- des sphères de 20 à 22 nm ressemblant à l'Ag HBs (194)
- des particules de 60 nm à noyaux denses de 40 nm, ressemblant à un Toga-virus (89, 287)
- des tubules de 200 nm à simple ou double membrane ressemblant aux tubules aspécifiques décrits par GHADIALLY (161).

Des agents proches du virus A ont été également rapportés :

- BRADLEY et coll décrivent un virus de 27 nm dans le foie de chimpanzés (58, 183)
- SHIMIZU et coll (401) retrouvent également chez des chimpanzés atteints d'hépatite NANB des particules correspondant probablement à 2 agents distincts :

. des structures tubulaires de 150 à 300 nm, atteignant 2,2 microns de long, formées d'une double enveloppe de 20 à 25 nm et situées au niveau du réticulum endoplasmique des hépatocytes.

. des agrégats intra nucléaires de 20 à 27 nm.

Si ces anomalies peuvent correspondre à une réponse non spécifique des hépatocytes à l'infection, elles sont différentes des modifications nucléaires

et réticulo-endoplasmiques décrites dans les infections à VHA et à VHB

TREPO et coll (174) , après avoir mis en évidence un Ag sérique associé aux hépatites NANB (450) , rapportent la découverte de particules virales dans le sérum de sujets positifs pour l'Ag NANB. Il s'agit :

- de sphères et de filaments de 15 à 25 nm,
- de particules à double enveloppe et à centre dense de 35 à 40 nm semblables en plus petit aux particules de Dane (93) et correspondant probablement à la forme circulante de virus.

Ces particules ont été retrouvées dans trois cas sur quatre d'hépatites aiguës et dans sept cas sur huit hépatites chroniques NANB avec Ag. Elles étaient présentes par contre dans deux cas sur douze hépatites NANB sans Ag.

Si les sphères peuvent être confondues avec des lipoprotéines de basse densité (409) ou des lipoprotéines de cholestase leur nature virale semble s'affirmer par l'existence simultanée de différents types de particules et par l'existence d'une activité ADN polymérase (187). Ces particules bien que morphologiquement identiques ne correspondent pas au virus B car elles ne sont pas agglutinées par l'Ac HBs et la négativité de l'Ag HBs et de l'Ac anti-HBc va contre cette possibilité.

Enfin, si l'Ag HBs peut être masqué par des immuns complexes, la technique employée par digestion par la trypsine (176) exclue cette possibilité.

Le virus NANB présenterait une structure complexe, en cocarde à double enveloppe. Trois Ag lui seraient associés :

- un Ag d'enveloppe NANBs
- un Ag nucléocapsidique NANBc
- un Ag NANBe à l'intérieur de la nucléocapside.

L'analogie structurale avec le VHB est tout à fait remarquable (93, 7, 111, 428) , le virus NANB étant cependant plus petit et seul l'Ag NANBs ne comporterait pas de parenté antigénique avec l'Ag HBs.

Cependant, cette identité n'est pas étonnante car les données épidémiologiques, cliniques, évolutives sont voisines.

Ces deux virus (NANB et VHB), ainsi que le virus de la marmotte forment une classe particulière de virus à ADN (187, 223, 376) différents par leur enveloppe, ce qui explique l'absence d'immunité croisée.

Ces trois virus à ADN pourraient être rassemblés dans un groupe désigné : "Three D virus" (188).

Au total, si l'on admet la présence d'au moins 2 virus NANB, il est tentant d'imaginer d'après les recherches virologiques, qu'il existe :

- un virus NANB à ADN proche du virus B
- un virus NANB à ARN proche du virus A

expliquant les différences cliniques et épidémiologiques des hépatites NANB.

VI - HEPATITES AIGUES NANB

A) Epidémiologie

1) Fréquence

La fréquence des hépatites NANB sporadiques n'est pas connue dans tous les pays où la maladie a été identifiée. Cependant, on peut retenir une incidence voisine de 20 % (tableau 2).

Cette fréquence (20 %) est voisine de celle des hépatites A alors que les hépatites B représentent près de 60 % des hépatites aiguës (114, 311, 127, 321, 64). Ces chiffres sont cependant controversés et ne tiennent pas compte des formes asymptomatiques.

La fréquence des porteurs sains est également difficile à apprécier et sans doute variable suivant les régions géographiques comme pour le VHB.

Si l'on se base sur l'étude des HPT aux U.S.A., le risque d'hépatite NANB serait de 0,3 à 0,6 % (390, 12, 392, 14, 178). On peut donc admettre qu'aux U.S.A., au moins 5 sujets sur 1000 sont porteurs du virus NANB, soit une fréquence équivalente à celle du VHB.

2) Répartition géographique

On note la présence d'hépatites NANB :

- aux U.S.A. (114)
- en Amérique centrale (465)
- au Japon (403)
- en Australie (261)
- en Europe de l'Ouest (France, Angleterre, Allemagne, Italie, Suède) (450, 134, 312, 64, 321).

Tableau 2
Incidence des Hépatites aiguës
NANB

Origine	Référence	nombre d'hépatites aiguës	% de NANB
LONDRES	134	371	4,3
COSTA RICA	465	103	12
SUEDE	321	480	13,8
ALLEMAGNE	127	434	15,2
MILAN	64	243	18,1
ALLEMAGNE	311	329	18,2
ITALIE	141	129	20,2
ALLEMAGNE	312	1328	23,8
LOS ANGELES	114	417	25
Total		3834	18,7%

3) Age et sexe

- les hépatites NANB surviendraient à un âge plus avancé que les hépatites A ou B (114, 321, 465, 312) 12 % des malades auraient plus de 50 ans (215). L'enfant peut être atteint (465, 144)

- la plupart des auteurs retrouvent une prépondérance masculine (215, 232, 465, 22) pour DIENSTAGE et coll (113) la femme serait plus touchée

- NORKRANS et coll (322) ne trouvent pas de différence d'âge et de sexe dans les 3 types d'hépatites A, B et NANB (2/3 d'hommes, 2/3 de moins de 30 ans).

4) Modes de transmission (tableau 3)

a) Hépatites post-transfusionnelles (HPT)

- la recherche systématique de l'Ag HBs chez les donneurs de sang a réduit de 50 à 75 % le risque d'HPT (11, 191, 360, 193). Pour GOLDFIELD (165) le nombre d'HPT a été ainsi diminué par 4 et la mortalité par 8, ce qui laisse suggérer que les HPT HBs négatives, sont moins sévères que les B.

- le VHA ne joue pas de rôle dans les HPT (12, 113, 138, 230, 231, 232, 418, 355)

- certains auteurs ont évoqué le rôle des infections à CMV ou à virus d'EB (14, 184, 442, 85).

En fait, si une séro-conversion est retrouvée dans 19 % des hépatites non-B, elle est également présente dans 33 % des hépatites B et chez 24 % des sujets ne développant pas d'HPT (355, 357) . La fréquence de la séro-conversion vis à vis du virus d'EB ou du CMV est donc la même chez les sujets B ou non B et ces virus ne jouent aucun rôle dans les HPT (164, 306, 352, 353, 357)

- 5 à 10 % des HPT sont probablement dues au virus B car des sangs HBs négatifs mais anti-HBc positifs peuvent transmettre des infections à VHB (200, 334)

Tableau 3
Mode de transmission des hépatites NANB
(résultats en %)

Auteur	MULLER	NORKRANS	EHRlich	CAREDDA	RAKELA	MATHIESEN
Pays	RDA	SUEDE	RDA	ITALIE	USA	DANEMARK
Référence						
Nb	325	66	66	44	45	7
HPT	12,9	10,6	16,6	45,5	28,9	29
Toxicomanes	3,1	51,5	22	31,8	26,7	29
Tatouages		1,5				
Divers	20,6					
Total des transmissions parentérales	36,6	63,6	38,6	77,3	55,6	58
Prof. exposée	2,5	3	11,1			
Contact	0,3	1,5	14,8	4,5		
Epidémie	4,3					
Voyage		3	18,5			14
Coquillages				2,3		
Total des transmissions entérales	7,1	7,5	44,4	6,8	0	14
Transmission inconnue	56,3	28,9	17	15,9	44,4	28

- Ainsi 60 à 95 % des HPT sont dues au virus NANB (2, 113, 138, 164, 178, 199, 193, 231, 232, 235, 354, 393)

et se rencontrent essentiellement, comme pour le VHB (50, 168, 386, 439) avec le sang de donneurs commerciaux (13, 236, 353 , 392 , 355, 390).

La fréquence des hépatites NANB provenant de donneurs sains s'explique par l'existence d'un portage chronique, portage prouvé par la transmission de la maladie à partir de sérums obtenus à la phase chronique de l'hépatite (15).

b) Produits dérivés du sang

- le facteur VIII (91, 58, 291, 328),
comme pour le VHB (198)

- le facteur IX (328, 485, 378)
- le complexe prothrombinique (457, 277)
- probablement les γ globulines (426)

c) Inoculations accidentelles

- chez le personnel infirmier (420, 67)
- dans les centres d'hémodialyse (152, 154, 250)

- en hématologie (293, 291) BARTON et coll (29) signalent que les patients atteints de leucémie aigüe et ayant présenté une hépatite NANB augmentent significativement leur durée de survie. Cet effet favorable n'est probablement pas dû à l'action propre du virus NANB mais les patients atteints de leucémie contractant une hépatite clinique ont certainement un système immunitaire plus compétent, garant d'un pronostic plus favorable.

En 1972, une épidémie d'hépatites à transmission parentérale probable affecte des transplantés de moëlle osseuse et des donneurs de plaquettes (293). Le VHA est incriminé en raison d'une incubation courte et de l'effet favorable des immunoglobulines. L'étude rétrospective montre qu'il s'agissait d'hépatites NANB.

d) Toxicomanes

-NORKRANS et coll (323) retrouvent 51,5 % de drogués sur 66 cas d'hépatites NANB mais une fréquence équivalente avec les hépatites A ou B ;

-MOSLEY et coll (306) étudient 30 épisodes d'hépatites sporadiques chez 13 toxicomanes ayant présenté au moins 2 épisodes d'hépatites trouvent 7 % d'hépatites A, 40 % de B et 53 % de NANB ;

-De nombreux autres cas ont été décrits (127, 298, 312, 365, 64, 324).

e) Tatouages (321) et Acupuncture (5, 233).

f) Transmission par contact

-Bien que les formes épidémiques soient niées par certains auteurs (202, 474), des hépatites NANB touchant les membres d'une même famille ont été signalées (465)

-De multiples cas sporadiques ont été décrits (114, 127, 141, 134,260,64). Il n'y a pas de variation saisonnière (312)

-Le risque de transmission d'hépatite NANB par contact salivaire indirect (accidentel) est faible (336) comme pour l'hépatite B (330) où on a cependant observé des cas après morsure (269) ou injection de salive contenant de l'Ag HBs (24, 180). Des particules de Dane ont été retrouvées dans la salive de porteurs chroniques d'HBs (263) . Le risque est sans doute identique avec le virus NANB.

Cette revue de l'épidémiologie des hépatites NANB permet de dégager certains traits particuliers :

- mode de transmission semblable au VHB,
- fréquence des formes d'étiologie inconnue,
- fréquence des HPT et chez les toxicomanes,
- 20 % des hépatites aiguës seraient dues au virus NANB,
- 0,5 % de la population serait contaminée, (aux U.S.A.)
- peut survenir à tout âge,
- prédominance masculine,
- ubiquité.

B) Clinique

Elle diffère peu des hépatites A ou B (321).

1) Incubation

Pour la majorité des auteurs, l'incubation se situe entre 6 et 9 semaines (141, 1, 15, 287, 127, 232, 360, 403, 393, 420).

Mais les incubations plus courtes (199, 58, 293, 138, 337, 203) ou plus longues (138, 14, 337) ont été rapportées. La plus courte étant de 4 jours (203), la plus longue de 180 jours (337).

Au total, l'incubation est semblable à celle des infections à VHB et il n'y a pas de différence significative (355).

La variabilité des chiffres tient sans doute à l'existence de plusieurs virus (403) et on pourrait retenir une incubation courte, proche de celle des hépatites A et une longue, proche des B.

2) Le début

Est généralement moins sévère que pour les autres hépatites (355) et se fait sur le mode sub-aiguë (199).

3) L'ictère (tableau 4)

- la proportion d'hépatites aiguës NANB avec ictère est variable suivant les auteurs. Une revue détaillée montre des pourcentages allant de 0 (291) à 100 % (485).

La plupart des équipes insiste bien sur la fréquence des formes anictériques (152, 337) surtout si l'on compare les résultats avec les hépatites B (199, 353, 430).

IWARSON et coll (214) trouvent que l'ictère est significativement plus fréquent dans les hépatites A et B par rapport aux NANB. Pour PRINCE et coll cette différence n'est pas significative (353).

Quoi qu'il en soit, il faut retenir que les hépatites NANB

Tableau 4
Fréquence de l'ictère dans les hépatites aiguës
NANB

	Ref.	N	Ictère	%	Etiologie
WYKE	485	6	6	100	Facteur IX
NORKRANS	321	66	51	77,3	Divers
FEINSTONE	138	22	16	72,7	HPT
HOOFNAGLE	199	9	6	66	HPT
GUYER	172	7	3	43	Dialyse
PRINCE	353	36	14	39	HPT
ALTER	14	26	8	31	HPT
AACH	2	65	19	29	HPT
SEEF	393	119	21	17,6	HPT
COURSAGET	89	6	1	16,6	Dialyse
BARTON	29	17	2	11,8	Divers
MERY	291	5	0	0	Dialyse
Total		384	147	38,3%	

sont souvent anictériques et ceci explique le pourcentage élevé des formes non diagnostiquées (392)

- la durée de l'ictère est également variable de 3 jours à 3 semaines (157).

4) Les autres signes cliniques

- ils sont atténués (203, 337)

- les plus souvent notés sont :

. l'anorexie (199, 420)

. l'asthénie, la sensation de malaise général (199)

. les douleurs abdominales (420, 199)

. les arthralgies (420)

- la fièvre, les myalgies, les céphalées sont plus rares (199).

5) Les formes asymptomatiques

Elles sont nombreuses, plus fréquentes que dans les autres hépatites et représentent 50 à 75 % des cas (2, 353, 291).

6) Les formes fulminantes

Elles sont exceptionnelles mais des cas ont été publiés (114, 361, 283).

WYKE et coll (485) en rapportent plusieurs cas chez des patients ayant une hépatopathie sous jacente, ce qui a certainement précipité l'évolution.

MATHIESEN et coll. (283) reprenant 22 observations d'hépatites fulminantes, retrouvent une étiologie NANB dans 6 cas (27,3%).

C) Biologie

1) Transaminases

- le taux des transaminases est très variable (15, 199), comme dans les hépatites B (321, 354). Pour la majorité des auteurs, le pic moyen des SGPT est inférieur à 400 U.I./l (232, 353, 355, 302, 360, 393, 138, 291). Pour d'autres, le pic est plus élevé (1, 485, 15, 127). Des chiffres supérieurs à 4000 U.I./l ont été décrits. Dans une série de 26 malades, 35 % ont des SGPT supérieures à 800 et 7,7 % supérieures à 2000 (14).

- le taux des transaminases est cependant plus bas que dans les hépatites B (321, 354, 216) mais pour PRINCE et coll. (355) cette différence n'est pas significative.

- les SGPT sont toujours plus élevées que les SGOT (138, 320, 127),

- la fluctuation des enzymes et l'évolution biphasique sont souvent signalées (319, 354, 403, 419, 127). Cette dernière est retrouvée dans 20,3 % des cas par EHRLICH et coll. (127) et dans 25,9 % des cas par SHIRASHI et coll. (403). Pour ces derniers auteurs, l'évolution biphasique correspond à des hépatites de plus longue incubation où une antigénémie spécifique est toujours présente (403) à la différence des hépatites NANB où l'évolution est monophasique. Le deuxième pic de transaminasémie est généralement plus élevé (419, 421). La normalisation du taux des SGPT est plus rapide que pour les hépatites B

2) Phosphatases alcalines

Elles seraient augmentées dans 60 % des cas (291) mais moins que dans les hépatites B (322).

3) Bilirubine

Elle est plus basse que dans les hépatites B (321, 152).

4) γ GT

Elles seraient très augmentées. Le pic moyen est de 647 UI/l pour AACH et coll. (2).

5) Complexes immuns circulants (CIC)

Ils sont retrouvés à la phase aigüe des hépatites NANB dans 50 % des cas (116). Les complexes immuns circulants sont à l'origine de manifestations extrahépatiques, notamment, des vascularites (17).

6) Immunoglobulines (IgM)

Elles sont très variables (212)

- normales (465)
- augmentées (219, 319, 338)
- diminuées (321, 282).

D) Histologie

Lorsque des biopsies hépatiques ont été pratiquées à la phase aigüe de la maladie, chez l'homme ou chez le chimpanzé, les lésions sont identiques à celles rencontrées dans les hépatites B (15).

VII - HEPATITES CHRONIQUES NANB

A) Rappel sur les hépatites chroniques

1) Historique

Les premières descriptions d'hépatites chroniques ont été faites vers 1930 (36, 379). Mais le terme d'hépatite chronique, employé à partir de 1938 était confondu avec celui de cirrhose (45).

Ce n'est qu'en 1945 que l'évolution d'une hépatite aigüe vers la chronicité est démontrée (26).

Il faudra attendre 1968 pour qu'une classification simple soit proposée (99,100). Cette classification est toujours valable bien que certains désaccords persistent (253, 130, 396, 384, 442, 210).

2) Définition

L'hépatite chronique (HC) est une maladie inflammatoire du foie évoluant sans amélioration depuis au moins 6 mois (120, 395).

Ce délai de 6 mois est arbitraire, critiqué par certains, mais retenu par la plupart des auteurs.

3) Classification histologique

La classification de DE GROOTE et coll (99, 100) généralement admise repose sur des critères histologiques. Une ponction-biopsie hépatique est indispensable au bout de 6 mois d'évolution pour faire un diagnostic précis, préjuger du pronostic et décider de la conduite à tenir.

On distingue :

a) l'hépatite chronique persistante (HCP)

caractérisée par :

- une inflammation limitée à l'espace porte
- avec peu ou pas de septas fibreux
- peu ou pas de nécrose, la lame bordante

est intacte.

b) l'hépatite chronique active (HCA)

caractérisée par :

- une inflammation portale et périportale
- avec formation de fibrose septale
- et une nécrose périportale
- la lame bordante est atteinte.

c) cette classification appelle 3 remarques :

- à côté de l'HCP et de l'HCA on a décrit une hépatite chronique lobulaire (HCL) associant des lésions d'hépatite aiguë (nécrose, dégénérescence) et d'HCP (discrète inflammation portale) (3, 345).

- il n'est pas logique d'exclure le stade de cirrhose (253) , évolution possible de l'HCA et souvent associée à des signes d'activité ;

- enfin, cette classification ne tient pas compte des signes d'activité biologique qui ne sont pas toujours parallèles à l'activité histologique (253, 411, 80, 51, 77).

d) l'HCP et l'HCL ont une évolution bénigne vers la guérison (33, 395, 55, 107) bien que des HCP aient pu évoluer vers l'HCA (23, 464, 107, 109).

Si l'HCA peut évoluer vers la cirrhose (54, 102, 430, 55 , 80) , les formes graves ne représenteraient pour SOLOWAY et SUMMERSKILL (412) que 20 % ces cas. A l'inverse, le passage d'une forme active vers l'HCP est possible (23, 470).

4) Etiologies

a) Virales

- les virus à tropisme hépatique non spécifique
(comme le CMV ou le virus d'EB), n'ont aucun rôle dans la genèse des hépatites chroniques (182, 413), bien que des lésions herpétiques du foie aient été constatées au cours d'HC avec cirrhose (182) et qu'un CMV ait été isolé dans le foie et l'urine de patients atteints d'HC (173, 366). Quant au virus d'EB, il n'a jamais été impliqué dans les HC bien qu'il fut mis en cause dans des HPT (85).

- virus hépatiques spécifiques

. le virus A : la plupart des travaux montre que ce virus ne joue aucun rôle (138, 311, 154, 186, 418, 258, 364), bien que certains auteurs pensent qu'il pourrait exceptionnellement entraîner une hépatite chronique (322, 216, 281, 305). La fréquence des Ac anti VHA est la même chez les patients atteints d'hépatite chronique avec ou sans Ag HBs, ce qui confirme l'absence de responsabilité du VHA (147, 364), dans les hépatites chroniques.

. le virus B : il représente une des causes les plus fréquentes d'hépatite chronique, surtout chez les immunodéprimés (153, 170).

L'Ag HBs est retrouvé selon les séries dans 10 à 67 % des cas (55). La présence d'Ac anti-HBc (200, 334) et les recherches des Ag viraux hépatiques en IF (334, 329, 191) sont cependant des indicateurs plus précis.

10 % des hépatites B évoluent vers la chronicité (373) 7 % vers l'HCP, 3 % vers l'HCA.

. les virus NANB : ils jouent un rôle important comme nous le verrons par la suite.

b) Médicamenteuses (tableau 5)

Les médicaments représentent une cause rare d'HC, principalement d'HCA, mais elle doit être systématiquement recherchée par un interrogatoire soigneux (209, 272, 271, 246, 166, 452, 488). Leur arrêt peut prévenir une évolution vers la cirrhose.

Ces médicaments agissent soit par toxicité directe des métabolites (favorisée par les inducteurs enzymatiques), soit par un mécanisme immuno-allergique (398)

Les lésions rencontrées peuvent être celles d'une HCA mais d'évolution plus aigüe (398) ou celles d'une cirrhose.

c) HC auto-immunes

Dans de nombreux cas d'HC, aucune étiologie n'est retrouvée et ces cas comprennent des HCA ayant un taux élevé d'auto-anticorps (186, 22, 40) ce qui suggère une étiologie auto-immune. Cependant, le VHB peut entraîner une maladie chronique de type auto-immun (75, 125, 490).

On retrouve chez ces patients les critères des maladies auto-immunes primaires (122 , 123). Généralement, la maladie survient chez la femme d'âge moyen. Il existe des IgG très augmentées et des anticorps anti-tissus à un taux élevé. On retrouve fréquemment les Ag d'histocompatibilité HLA A1 et B8 (201, 468, 145, 268, 300, 151, 331).

Ces hépatites ont été suspectées depuis 1955 et décrites sous le terme d'hépatites lupoïdes (41, 224, 266, 267, 369). Elles sont mieux individualisées depuis l'identification par MEYER ZUM BUSCHENFELDE (295, 294) d'Ag hépatiques spécifiques pouvant être responsables d'auto-immunisation : les LSP (liver specific protein) et LMA (liver membrane antigen). Seuls les Ac anti-LMA sont spécifiques des HC auto-immunes (186, 201, 427).

Les auto-anticorps habituellement retrouvés dans les HC auto-immunes (221 , 469) (Ac anti-nucléaires, anti-muscles lisses, anti-mitochondries) sont dirigés contre des constituants intra-cellulaires

Tableau 5
 Liste des médicaments pouvant entraîner des
 lésions d'hépatite chronique ou de cirrhose

MÉDICAMENTS	Action		Références
	HT	IA	
Acide acétylsalicylique	+		163, 326, 479
Alpha-méthyl dopa		+	104, 128, 271, 437
Azathioprine	+		398
Chlorpromazine	+	+	380, 398
Clométacine		+	252
Cyclophosphamide	+		16, 398
Dantroléne	?	?	121, 459
Halothane	+	+	432
Hydralazine	?	?	28
Isoniazide	+	?	27, 43, 270, 271
Maléate de perhexiline	+		31, 32, 332
6 Mercaptopurine	+		398
Méthotrexate	+		9
Nitrofurantoin	+	+	44, 177, 278, 394, 438
Oestrogènes ?	?	?	211
Oxyphénisatine		+	101, 118, 162, 276, 374
Papavérine		+	349
Paracétamol	+		52, 222, 377
Phénylbutazone		+	39
Propylthiouracile		+	136
Sulfamides		+	257, 440, 488
acide Tiénilique			494

(HT = hépatotoxicité, IA = immuno-allergie)

non spécifiques retrouvés dans divers tissus. Ces Ac sont le reflet de la maladie mais n'interviennent pas dans la pathogénie des lésions hépatocellulaires (452). Par contre, les Ac dirigés contre les LSP et LMA sont détectés principalement dans les HC présumées auto-immunes (201, 427 ,296), mais peuvent être retrouvés dans les hépatites B ou médicamenteuses (388).

Ces hépatites auto-immunes primaires ne le sont peut être qu'en apparence (158). Les interactions sont possibles avec les hépatites virales et médicamenteuses (388).

d) Enfin, des lésions identiques à celles rencontrées dans les HCA ont été décrites dans les déficits en alpha 1 antitrypsine (35, 333) et la maladie de Wilson (389 , 414).

B) Les hépatites chroniques NANB

Les études concernant les HC NANB sont peu nombreuses (38, 164, 214, 312) , peu précises et ont été effectuées en l'absence de sérologie spécifique. Elles recoupent généralement l'ensemble des HC HBs négatives même si certains auteurs ont essayé d'isoler de ce groupe les HC auto-immunes (186).

Dès 1975, date de l'identification des hépatites NANB, l'évolution possible vers la chronicité a été signalée (138, 152, 193). Depuis, de nombreux cas ont été rapportés (1, 38 , 15, 195, 199 ,214, 139,317, 360,420,388). La transmission de la maladie à partir du sérum de patients atteints d'HC NANB, confirme le portage chronique du virus (15).

1) Epidémiologie

a) Fréquence (tableau 6)

- le risque d'HC après hépatite aigüe NANB

Tableau 6
Fréquence des hépatites chroniques
NANB

	Ref.	Aigues	HC	% HC	Etio.
AACH	2	65	36	55,4	HPT
ALTER	14	26	12	46,2	HPT
GALBRAITH	154	29	8	27,6	Dialyse
HOOFNAGLE	199	9	3	33,3	Drogués
KNODELL	232	44	10	22,7	HPT
KORETZ	238	47	29	61,7	HPT
MARTINI	279	36	16	44,4	Parentér.
MERY	291	5	2	40	Dialyse
RAKELA	365	25	14	56	Parentér.
SEEF	393	119	31	26,1	HPT
Total après injection parentérale		405	161	39,8	
IWARSON	216	66	4	6,1	Divers
MATHIESEN	281	21	7	33,3	Divers
MULLER	312	40	5	12,5	Divers
RAKELA	365	20	4	20	Divers
THOMSEN	435	91	17	18,7	Divers
Total divers		238	37	15,5	
Total général		643	198	30,8	

varie suivant les auteurs de 6,1 à 62 % . Sur 643 cas de la littérature,, 198 évoluent vers la chronicité soit 30,8 %.

- la chronicité est donc nettement plus fréquente avec le virus NANB qu'avec le virus B où l'on trouve des chiffres compris entre 6 et 10 % (317).

- les HPT NANB évoluent plus souvent vers la chronicité. En effet, sur 405 cas d'hépatites à transmission parentérale évidente, 161 évoluent vers la chronicité soit 39,8 % tandis que sur 238 cas d'hépatites où le mode de transmission est incertain, 37 seulement auront une telle évolution soit 15,5 %. La différence est hautement significative ($p < 0,001$). Il n'y a pas de corrélation évidente entre nombre de transfusions et chronicité (38) . Le risque réel d'HC est difficile à estimer en l'absence de sérologie et du fait que la plupart des études prennent comme critère de chronicité la persistance de perturbations biologiques après 6 mois d'évolution, sans tenir compte de l'aspect histologique (320, 216) or les formes chroniques sont souvent asymptomatiques (38) et de nombreux cas peuvent passer inaperçus.

On peut retenir qu'en cas d'hépatite aigüe, l'absence de marqueur du VHB augmente le risque de chronicité (199 , 232 , 14, 363, 238).

b) Age et sexe

- les HC HBs négatives sont classiquement plus fréquentes chez la femme que chez l'homme (186, 404, 483) mais ceci est peut être dû à la fréquence des HC auto-immunes chez la femme.

- BERMAN et coll (38) trouvent une fréquence masculine plus élevée dans les HC NANB (75 %) que dans les aigües (55 %). Cette prédominance masculine est également notée par RAKELA et coll. (383) qui trouvent un chiffre de 77,8 %.

- Ces derniers auteurs trouvent une moyenne d'âge inférieure chez l'homme (33 ans) que chez la femme (44 ans). Il n'y a pas cependant de corrélation évidente entre l'âge et le risque de chronicité (38)

- les HCA NANB sont possibles chez l'enfant (18).

c) Facteurs de risque

- nous avons déjà cité le plus mauvais pronostic des HPT NANB. D'autres facteurs ont été avancés :

- les formes asymptomatiques (255)
- les hépatites à incubations courtes (38)
- chez les patients ayant une hépatite anictérique le risque de chronicité est significativement plus élevé si le pic des transaminases est supérieur à 300 (14).

2) Clinique

Les études limitées ne permettent pas d'individualiser des caractères précis.

On peut retenir la fréquence des HCP et HCA asymptomatiques (1, 38) BERMAN et coll (38) trouvent 50 % de formes asymptomatiques, l'asthénie est le signe le plus fréquent, sur 12 cas rapportés, un seul avait une hépatomégalie, aucun d'éruption, de signe articulaire, de prurit ou d'amaigrissement.

Les rashes cutanés, l'association à une atteinte thyroïdienne, à une lithiase vésiculaire, sont classiquement plus fréquents dans les HCA HBs négatives (404). Par contre, la cirrhose et l'hypertension portale plus tardives.

3) Biologie

a) Transaminases

Les signes de cytolyse sont peu importants (1, 152) mais persistants (152) et fluctuants (38).

Des poussées cytolytiques peuvent se remontrer (253) elles seraient plus élevées en présence d'auto Ac (338).

b) Gamma-globulines

- elles sont plus élevées en présence d'auto-Ac (27,3 g/l) qu'en leur absence (16,9 g/l) (253).

- pour BERMAN et coll (38) elles ne sont augmentées que dans 1 cas sur 12.

c) Vitesse de sédimentation

Elle est normale (38)

d) NF-Plaquettes

Aucune perturbation n'est signalée (38).

La lymphomonocytose est classiquement plus fréquente dans les HCA HBs négatives (404).

e) Auto-Immunité

- dans une étude de 37 HC HBs négatives, HESS et coll (186) retrouvent des Ac anti-nucléaires, (ACAN), dans 9 cas, des anti-muscles lisses (AML), dans 2 cas. Des Ac anti LMA sont notés dans 11 cas (29,7 %) correspondant probablement aux hépatites auto-immunes. Cependant, les ACAN et les AML sont positifs respectivement chez 3 et 1 patients sans LMA.

- le pourcentage d'auto-Ac est plus élevé pour d'autres auteurs :

- 86 % d'anti-LMA pour SCHUUMAN et coll. (388)

- 50 % d'ACAN et d'AML pour LENOIR et coll. (253)

f) ICC

Les immuns complexes circulants sont retrouvés dans 7 cas sur 10 (116). La fréquence des ICC dans les HCA B ou non-B est identique (453).

g) Divers

La présence de cellules LE, de cryoglobuline, de paraprotéine, de faux BW est plus fréquente dans les HC non-B que dans les B (404).

4) Histologie

Les lésions ne diffèrent pas de celles rencontrées dans les hépatites chroniques B (239).

Des HCA (1, 12, 38, 119, 104, 281, 363) ou des HCP (1, 322,38,323, 365) ou des cirrhoses (38, 214, 232) ont été décrites.

BERMAN et coll (38) signalent l'absence de cellule en verre dépoli, de bridging necrosis et de cirrhose active. La coloration de Shikata (399) est négative.

DEGOTT et coll (98) notent la présence de noyaux sablés dans les HC HBs négatives.

Une discordance entre la sévérité de l'atteinte histologique et l'absence de perturbation biologique (38 , 214, 232). est souvent notée.

Tableau 7

Types histologiques rencontrés dans les HC NANB

AUTEUR	Ref	Nb de PBF	HCP	HCA	HCAC	C
NORKRANS	322	4	3	0	0	1
RAKELA	365	14	10	3	1	0
BERMAN	38	8	1	6	0	1
KNODELL	232	10	1	8	0	1
TOTAL		36	15	17	1	3

5) Evolution

Les HCA NANB n'auraient pas le mauvais pronostic attribué aux autres HCA (38).

L'évolution vers la cirrhose serait rare (102).

La fréquence des formes asymptomatiques, la biologie peu perturbée, l'absence de bridging necrosis, la rareté des cirrhoses actives, l'évolution possible d'une forme active vers une HCP (1) semblent confirmer le pronostic plus favorable des HC NANB.

6) Prophylaxie et traitement

a) Prophylaxie

Les gammaglobulines standards (232, 293 , 392) ou anti-HBs (231) discriminent la fréquence des hépatites NANB post transfusionnelles et le risque de chronicité (232).

Cet effet favorable n'est pas retrouvé par PRINCE et coll (355) . Les Ig peuvent d'ailleurs être responsables d'hépatites (426, 302 , 340, 317, 220, 105) et contenir de l'Ag HBs (119, 289).

Aucune prévention n'est donc encore possible (455), si ce n'est dans les HPT par l'élimination des donneurs présentant une augmentation des transaminases (194).

b) Traitement

- Immunosuppresseurs

L'effet favorable des corticoïdes (37 , 80, 484, 83, 32) ou de l'association corticoïdes- azothioprine (411, 208, 315) est bien comme dans les HCA même si elle est inconstante (391, 484).

Les corticoïdes sont plus efficaces dans les HCA HBs négatives (484, 130, 18) mais en l'absence d'étude prospective

contrôlée, l'efficacité est difficile à apprécier dans les hépatites NANB. Les cas traités sont peu nombreux (38, 14) MAIER et coll (275) ne trouvent pas de différence entre un groupe de 15 HCA NANB traité par immunosuppresseurs et un groupe témoin.

- Quant aux autres thérapeutiques

employées dans les HC à VHB

- . Interféron (66, 110, 290, 475, 476)
- . Adénine arabinoside (30, 69, 344, 153)
- . Transfer Factor (218 , 441)
- . Levamisol (68)
- . D pénicillamine (61).

Aucun essai dans les HC NANB n'a été
publié.

CHAPITRE II

MALADES ET METHODES

I - MALADES

A) SELECTION DES SUJETS

101 observations de malades hospitalisés entre le 1/10/1977 et le 31/10/1979 ont été revues. 74 ont été retenues.

70 dossiers provenaient du C.H.U. de LYON (dont 66 du Service du Professeur R.BRETTE), 4 du C.H.U. de SAINT-ETIENNE.

1) Critères de sélection

- existence d'une maladie hépatique évoluant depuis au moins 6 mois ;
- existence d'au moins une ponction-biopsie hépatique (P.B.H.) comportant un minimum de 3 espaces portes (385)
- présence sur cette P.B.H de lésions histologiques correspondant aux critères habituels des hépatites chroniques (99, 100) ou de cirrhoses ;
- absence d'Ag HBs sérique en D.R.I.

2) Critères d'exclusion

- existence ou suspicion d'un alcoolisme chronique supérieur à 80 g. d'alcool pur par jour ;
- utilisation de drogues hépatotoxiques ;
- présence d'autres lésions hépatiques diffuses ou localisées ;
- présence d'une obstruction de la voie biliaire principale ;
- pour les cirrhoses sélectionnées, présence d'une étiologie probable (cirrhose biliaire primitive, hémochromatose, maladie de Wilson, foie cardiaque, déficit en alpha 1 anti trypsine ;
- l'existence d'autres marqueurs sériques du V.H.B. ne représente pas un critère d'exclusion étant données les parentés antigéniques probables avec le virus NANB (cf p. 14).

- les sérologies du VHA, du CMV et du virus d'E.B. n'ont pas été systématiquement effectuées, ces virus n'entraînant pas des atteintes chroniques du foie (cf p 29).

Ainsi sur 101 malades initialement sélectionnés, 74 ont été retenus, répondant aux critères ainsi définis.

27 patients ont été éliminés pour les raisons suivantes :

- absence de PBH ou PBH de taille insuffisante (10 cas) ;
- alcoolisme chronique (10 cas) ;
- utilisation de drogues hépatotoxiques (3 cas) ;
- absence de sérum pour les recherches sérologiques (4 cas).

B) CLASSIFICATION

1) En fonction de l'atteinte hépatique (tableau 8)

99 PBH ont été réalisées. Les lésions ont été classées sur les données de la première biopsie selon les critères internationaux habituels.

3 groupes ont été définis :

a) HCP

- 18 cas, 24 PBH ;
- l'inflammation est limitée à l'espace porte, la fibrose modérée, sans modification de l'architecture du lobule.

b) HCA

- 36 cas, 53 PBH ;
- l'inflammation dépasse les limites de l'espace porte et s'accompagne de nécrose parcellaire;

Tableau 8
Répartition des sujets en fonction de l'atteinte hépatique

Histologie	Nombre de cas	Nombre de PBH
HCP	18	24
HCA	14	19
HCAC	22	34
Total HC	54	77
Cirrhoses	20	22
Total	74	99

Tableau 9
Répartition des sujets en fonction des marqueurs sérologiques du VHB.

	aucun marqueur	anti-HBc seul	anti-HBc + anti HBs	anti HBs	Total
HCP	10 (55,6%)	1 (5,5%)	7 (38,9%)	0	18
HCA	28 (77,8%)	5 (13,9%)	2 (5,6%)	1	36
Cirrhoses	11 (55%)	1 (5%)	7 (35%)	1	20
Total	49	7	16	2	74

(HCAC = HCA + cirrhose, HC = hépatites chroniques)

- les HCA avec lésions histologiques de cirrhose ont été rattachées à ce groupe (HCAC), 22 cas, 34 PBH.

c) Cirrhoses inactives (C.I.)

- 20 cas, 22 PBH ;
- la fibrose extensive désorganise l'architecture lobulaire, sans inflammation et s'accompagne de nodules de régénération.

2) En fonction des marqueurs sériques du VHB (tableau 9)

a) Sujets n'ayant aucun marqueur du VHB :

49 cas, soit 10 HCP, 28 HCA, 11 CI.

b) Sujets ayant de l'anti HBC :

- seul : 7 cas, soit 1 HCP, 5 HCA, 1 CI
- associé à de l'anti HBs, 16 cas, soit 7 HCP,

2 HCA, 7 CI.

c) Sujets ayant de l'anti HBs isolé :

2 cas, soit 1 HCA, 1 CI.

C) FREQUENCE

Les hépatites chroniques négatives pour l'Ag HBs représentaient dans le service du Professeur BRETTE (sur une période d'un an entre le 1er Octobre 1978 et le 30 Septembre 1979) :

- 47,4 % des HCP (9 cas sur 19 HCP)
- 60,9 % des HCA (14 cas sur 23 HCA)

II - METHODES

A) RELEVÉ DES OBSERVATIONS

Pour chaque observation nous avons colligé des données :

- épidémiologiques,
- cliniques et biologiques notées en fonction du temps,
- sérologiques,
- anatomiques et immuno-histologiques.

Les paramètres suivants ont été étudiés :

1) Epidémiologie

- âge ,
- sexe,
- antécédents transfusionnels,
- profession médicale,
- toxicomanie,
- voyage en pays d'endémie,
- extraction dentaire,
- contact avec des hépatiques,
- notion d'épidémie,
- tatouages,
- acupuncture.

2) Clinique

- mode de début (hépatite ictérique ou non, début symptomatique ou non, complication, antécédent d'ictère) ;
- signes fonctionnels et généraux (ictère, asthénie, anorexie, arthralgies, myalgie, amaigrissement, hépatalgies, fièvre , nausées ou vomissements, prurit, signes cutanés, signes rénaux).
- signes physiques (hépatomégalie, splénomégalie, érythrose palmaire , angiomes stellaires).

- complications pour les cirrhoses (ascite, oedèmes, hémorragie digestive, encéphalopathie).

- examens paracliniques (laparoscopie, P.B.H., gastroscopie, étude de la voie biliaire principale).

- traitement

3) Biologie

a) Bilan hépatique

- les transaminases SGOT

(sérum glutamo-oxaloacétique transaminase) et SGPT (sérum glutamo-pyruvique transaminase) ont été dosées par la méthode de WROBLEWSKI ($N < 23 \text{ U.I./l}$). Le rapport SGOT/SGPT a été calculé.

- les phosphatases alcalines (PA)

dosées par méthode cinétique optimisée ($N < 300 \text{ U.I./l}$);

- bilirubine totale ($N < 17 \mu\text{mol/l}$)

et conjuguée ($N < 8 \mu\text{mol/l}$);

- alpha foeto protéine (AFP)

($N < 5 \mu\text{g/l}$) ;

- albumine ($35 < N < 50 \text{ g/l}$) ;

- gamma-glutamyl transpeptidase

(γGT) ($N < 43$ pour l'homme , $N < 37$ pour la femme) ;

- gamma-globulines (γg)

($N < 16 \text{ g/l}$).

Pour les transaminases, PA , γGT , γg , les valeurs minimales et maximales au cours de l'évolution ont été notées ainsi qu'avant et après traitement.

b) Bilan hématologique

Numération formule (NF), plaquettes, volume globulaire moyen (VGM), taux d'hémoglobine (Hb), vitesse de sédimentation (VS).

c) Bilan immunologique

- dosage des immunoglobulines (Ig) :

IgG (N = $11,42 \pm 1,95$ g/l),

IgA (N = $2,1 \pm 0,4$ g/l),

IgM (N = $1,02 \pm 30$ g/l).

- dosage du complément (C) : activité

hémolytique totale (N = $50 \% \pm 15$), C3 ($55 \leq N \leq 120$ mg/100 ml), C4

($20 \leq N \leq 50$ mg/100 ml),

- la recherche de complexes

immuns circulants (CIC) a été effectuée par précipitation de Clq marqué en présence de polyéthylène-glycol-EATA (INSERM U 80 -Hôpital Edouard Herriot),

- les anticorps anti-nucléaires

(ACAN) ont été recherchés en immunofluorescence (IF) sur coupe fraîche de foie de rat, les anticorps anti-muscles lisses sur section fraîche de musculature gastrique de rat, les anti-mitochondries sur coupe de rein de rat (Laboratoire d'hygiène Professeur SEPTEJIAN),

- Latex et Waler-Rose

4) Sérologie

- les recherches d'Ag HBs, d'anti HBs et d'anti HBc ont été effectuées chez tous les patients en dosage radioimmunologique (DRI) (tests AUSRIA II), AUSAB et CORAB, Abbott Laboratories, North Chicago) (Laboratoire d'Hygiène Professeur SEPETJIAN) ;

- les recherches de l'Ag et de l'Ac NANB ont été effectuées chez tous les patients par immunodiffusion en gel d'agarose selon la technique décrite par TREPO et coll. (450) (INSERM U 45 Hôpital E. Herriot).

5) Histologie et immunofluorescence hépatique

a) Histologie

- les prélèvements de foie ont été effectués par ponction transpariétale, à l'aide d'une aiguille de Menghini ou sous laparoscopie ;

- 99 PBH ont été réalisées :

55 patients ont eu 1 PBH (15 HCP, 22 HCA, 18 C) , 14 ont eu 2 PBH (1 HCP, 11 HCA, 2 C , 4 ont eu 3 PBH (1 HCP, 3 HCA , 1 a eu 4 PBH (1 HCP) ;

- pour chaque biopsie nous avons noté :

. l'aspect des hépatocytes : ballonnisation, clarification , nécrose (sa localisation, son type) , stéatose;

. le type de l'inflammation et sa localisation ;

. l'érosion ou non de la lame bordante ;

. le type de la fibrose ;

. l'existence ou non de régénération ;

. la réaction Kupfferienne ;

. les signes de cholestase.

Toutes les lames n'ont pas pu être revues pour cette étude et les signes ont été notés en fonction du compte rendu initial.

b) Immunofluorescence

- les lames ont été étudiées soit, en congélation, soit en paraffine. 39 patients ont bénéficié des 2 techniques;

- pour le virus B, les réactions pratiquées ont été de type indirect pour la détection de l'Ag HBs et de type direct pour la recherche de l'Ag HBc ;

- pour le virus NANB les coupes ont été examinées en immunofluorescence directe avec un Ac NANB précipitant marqué à la fluorescéine ;

- toutes les lectures ont été effectuées par le Docteur CHEVALLIER-QUEYRON ;

- suivant son importance et son intensité, la fluorescence a été notée faible (f) ou forte (F).

B) GROUPES TEMOINS

1) La sérologie NANB a été étudiée

- chez 50 donneurs sanguins ;

- chez 35 patients présentant une lithiase cholédocienne affirmée par cathétérisme rétrograde des voies biliaires (Service du Professeur R. LAMBERT, Hôpital Edouard Herriot) ;

- chez 38 patients porteurs d'une cirrhose histologiquement confirmée et où un éthylysme chronique (supérieur à 80 g d'alcool pur par jour pendant plus de 10 ans) était avoué ;

- enfin, chez 29 patients présentant une hépatite chronique B (13 HCP et 16 HCA).

2) Les données biologiques de 27 HC présentant de l'Ag HBs circulant ont été relevées. Ces hépatites se répartissent en :

- 12 HCP dont 8 positives pour l'Age et 3 pour l'anti e;

- 15 HCA dont 10 positives pour l'Age et 3 pour l'anti e.

C) METHODES STATISTIQUES

Nous avons utilisé :

- pour la comparaison des fréquences le test de Chi carré,

- pour la comparaison des moyennes, le test t de Student.

CHAPITRE III

RESULTATS

I - SEROLOGIE ET IMMUNO-HISTOLOGIE

A) SEROLOGIE

1) Sérologie et type histologique (tableau 10)

Un marqueur sérologique du virus non A-non B est retrouvé dans :

- 14 cas sur 18 HCP (77,8 %). L'Ag est plus souvent rencontré (10 cas) que l'Ac (4 cas) ;

- 16 cas sur 36 HCA (44,4 %). L'Ac est plus souvent rencontré (10 cas) que l'Ag (6 cas) ;

- 13 cas sur 20 cirrhoses cryptogénétiques (65 %). L'Ag est plus souvent rencontré (8 cas) que l'Ac (5 cas).

Dans les hépatites HBs négatives, la fréquence des marqueurs sérologiques du virus NANB est significativement plus élevée dans les HCP que dans les HCA (p 0,05). Cette différence est hautement significative pour l'Ag (p 0,01) mais ne l'est pas pour l'Ac (p 0,20).

2) Sérologie NANB et marqueurs du virus B (tableau 11)

Un marqueur sérologique du virus non A-non B est retrouvé dans :

- 53,1 % des cas lorsqu'il n'existe aucun marqueur sérique du VHB (26 cas sur 49). L'Ag est rencontré 15 fois, l'Ac 11 fois;

- 69,6 % des cas lorsqu'il existe de l'anti-HBc (16 cas sur 23). L'Ag et l'Ac sont rencontrés 8 fois chacun. La fréquence est identique, que l'anti-HBc soit seul (71,4 %) ou associé à de l'anti-HBs (68,8 %).

Dans les hépatites chroniques HBs négatives, la fréquence des marqueurs sérologiques du virus NANB est sensiblement identique dans le groupe ayant de l'anti HBc (seul ou associé à de l'anti HBs) et celui n'ayant aucun marqueur du VHB (p > 0,10). Ceci est valable pour l'Ag (p > 0,50) et pour l'Ac (p > 0,20).

Tableau 10
 Résultat de la sérologie NANB en fonction
 du type histologique

	N	Ag	AC	Total
HCP	18	10 (55,6%)	4 (22,2%)	14 (77,8%)
HCA	36	6 (16,7%)	10 (27,8%)	16 (44,4%)
Total HC	54	16 (29,7%)	14 (25,9%)	30 (55,6%)
Cirrhoses	20	8 (40%)	5 (25%)	13 (65%)
Total général	74	24 (32,4%)	19 (25,7%)	43 (58,1%)

Tableau 11
 Résultat de la sérologie NANB en fonction
 de la sérologie du VHB

	N	Ag	AC	Total
Aucun marqueur du VHB	49	15 (30,6%)	11 (22,4%)	26 (53,1%)
Anti-HBc seul	7	3 (42,9%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)
Anti-HBc + anti-HBs	16	5 (31,3%)	6 (37,5%)	11 (68,8%)
Total anti-HBc	23	8 (34,8%)	8 (34,8%)	16 (69,6%)
Anti-HBs seul	2	1	0	1

B) - IMMUNOFLUORESCENCE

1) Répartition des marqueurs sériques et hépatiques du VHB (tableau 12)

- en l'absence de marqueur sérique du VHB (49 cas), l'IF est négative 38 fois. Dans 10 cas, il existe de l'antigène HBc nucléaire associé 3 fois à de l'HBs cytoplasmique. Dans un cas, on note la présence d'HBs membranaire isolé.

- en présence d'anti HBc isolé (7 cas), l'IF est négative 2 fois. Dans 5 cas, il existe de l'HBc nucléaire associé 2 fois à de l'HBs membranaire.

- en présence d'anti HBc et d'anti HBs (16 cas), l'IF est négative 9 fois. Dans 4 cas, il existe de l'HBc nucléaire associé 2 fois à de l'HBs membranaire, 1 fois à de l'HBs cytoplasmique et 1 fois à de l'HBs membranaire et cytoplasmique. L'Ag HBs membranaire et l'Ag HBs cytoplasmique sont isolés chacun dans 1 cas.

- chez 2 patients, l'anti HBs est isolé dans le sérum, associé 1 fois à de l'HBc nucléaire.

2) Répartition des marqueurs sériques et hépatiques du virus NANB (tableau 13)

- en l'absence de marqueur sérique du virus NANB (31 cas), on trouve une fluorescence nucléaire dans 14 cas (45,2 %), faible 6 fois (f), forte 8 fois (F).

- en présence d'Ag NANB sérique (24 cas), on trouve une fluorescence nucléaire dans 15 cas (62,5 %), faible 4 fois, forte 11 fois.

- en présence d'Ac NANB sérique (19 cas), on trouve une fluorescence nucléaire dans 9 cas (47,5 %), faible 2 fois, forte 7 fois.

C) REPARTITION DES DIFFERENTS MARQUEURS DES VIRUS B ET NANB.

REGROUPEMENT SYNTHETIQUE

Tableau 12
Répartition des marqueurs sériques
et hépatiques
du VHB

Sérum	Foie	N	HBs mb cyt	HBc f F	Aucun marqueur
Aucun marqueur du VHB		49	1 3	7 3	38
Anti-HBc seul		7	2 0	4 1	2
Anti-HBc + anti-HBs		16	4 3	2 2	9
Anti-HBs seul		2	0 0	0 1	1
Total		74	6 6	13 7	50

(mb = membranaire, cyt = cytoplasmique,
f = faible, F = fort)

Tableau 13
Répartition des marqueurs sériques et hépatiques
du virus NANB

Sérum	Foie	N	f	F	Ag Total	Pas d'Ag
Pas de marqueur sérique		31	6	8	14 (45,2%)	17 (54,8%)
Ag		24	4	11	15 (62,5%)	9 (37,5%)
AC		19	2	7	9 (47,4%)	10 (52,6%)
Total		74	12	26	38 (51,4%)	36 (48,6%)

1) Dans les HCP (tableau 14)

- sur 10 cas ayant de l'Ag NANB sériques, 2 ayant à la fois de l'anti HBc dans le sérum et de l'HBc et de l'HBs dans le foie ne sont pas considérés comme des NANB.

- sur 4 cas ayant de l'Ac NANB, 2 ont de l'Ag hépatique sans marqueur hépatique, ni sérique du VHB et sont considérés comme des NANB.

- sur 4 cas, n'ayant pas de marqueur sérique NANB, 1 a une forte fluorescence hépatique, sans marqueur du VHB et est considéré comme NANB.

2) Dans les HCA (tableau 15)

- sur 6 cas ayant de l'Ag NANB dans le sérum, aucun n'a à la fois de l'Ag HBs et de l'Ag HBc hépatiques. Ces 6 cas sont considérés comme NANB.

- sur 10 cas ayant de l'Ac NANB, 5 ayant soit de l'anti HBc sérique, soit de l'HBs ou de l'HBc hépatiques ne sont pas considérés comme NANB.

- sur 20 cas n'ayant pas de marqueur sérique NANB, 11 ont une fluorescence hépatique, dont 9 sans marqueur du VHB. Ces 9 cas sont considérés comme NANB.

3) Dans les cirrhoses (tableau 16)

- sur 8 cas ayant de l'Ag NANB sérique, 2 ayant à la fois de l'HBs et de l'HBc hépatiques ne sont pas considérés comme NANB.

- sur 5 cas ayant de l'Ac NANB, un seul n'a aucun marqueur B et peut être considéré comme NANB.

- sur 7 cas n'ayant pas de marqueur sérique NANB, 6 n'ont aucun marqueur hépatique, 1 a une fluorescence pour l'Ag NANB et l'Ag HBc. Aucun n'est considéré comme NANB.

Tableau 14
Répartition des marqueurs sériques et hépatiques des virus B et NANB dans les HCP HBs négatives.

N°	Sexe	Age	NANB		sérum		VHB	foie		
			Sérum	Foie	anti-HBc	anti-HBs	mb	cy	HBc	
1	F	47	Ag	+	O	O	O	O	O	
2	M	38	Ag	+	O	O	O	O	O	
3	F	13	Ag	f	O	O	O	O	f	
4	M	19	Ag	f	O	O	O	O	f	
5	F	35	Ag	O	O	O	O	O	O	
6	F	34	Ag	O	O	O	O	O	f	
7	M	66	Ag	O	+	+	O	O	O	
8	M	23	Ag	O	+	+	O	O	O	
9	F	63	Ag	+	+	O	+	O	f	
10	M	54	Ag	+	+	+	+	+	+	
11	M	52	AC	+	O	O	O	O	O	
12	F	44	AC	+	O	O	O	O	O	
13	F	30	AC	f	+	+	O	O	O	
14	M	50	AC	O	O	O	O	+	f	
15	F	25	O	+	O	O	O	O	O	
16	F	59	O	f	+	+	O	O	O	
17	F	41	O	O	+	+	O	O	O	
18	F	23	O	O	+	+	f	O	O	

(mb = HBs membranaire, cy = HBs cytoplasmique, f = faible)

Tableau 15
Répartition des marqueurs sériques et hépatiques des virus
B et NANB dans les HCA HBs négatives.

N°	Sexe	Age	NANB		Sérum		VHB	Foie	
			Sérum	Foie	anti-HBc	anti-HBs	mb	cy	HBc
1	F	51	Ag	+	o	o	o	o	o
2	M	48	Ag	+	o	o	o	o	o
3	M	52	Ag	+	+	o	o	o	f
4	M	54	Ag	o	o	o	o	o	o
5	M	nn	Ag	o	+	o	o	o	o
6	F	65	Ag	o	o	o	o	o	o
7	M	58	AC	+	o	o	o	o	o
8	F	16	AC	f	o	o	o	o	o
9	F	49	AC	o	o	o	o	o	o
10	F	49	AC	o	o	o	o	o	o
11	F	53	AC	o	o	o	o	o	o
12	F	73	AC	+	o	o	+	o	o
13	F	65	AC	+	+	+	+	o	+
14	F	71	AC	o	+	o	f	o	+
15	F	54	AC	o	+	o	o	o	f
16	F	70	AC	o	o	o	o	o	+
17	F	54	o	+	o	o	o	o	o
18	M	58	o	+	o	o	o	o	o
19	M	25	o	+	o	o	o	o	o
20	F	34	o	+	o	o	o	o	o
21	F	15	o	+	o	o	o	o	o
22	F	69	o	+	o	o	o	o	o
23	F	70	o	f	o	o	o	o	o
24	M	32	o	f	o	o	o	o	o
25	M	58	o	f	o	o	o	o	o
26	F	51	o	f	o	+	o	o	+
27	F	61	o	f	+	o	o	o	f
28	M	20	o	o	o	o	o	o	o
29	F	49	o	o	o	o	o	o	o
30	F	40	o	o	o	o	o	o	o
31	M	36	o	o	o	o	o	o	o
32	F	60	o	o	o	o	o	o	o
33	F	71	o	o	o	o	o	o	o
34	M	68	o	o	o	o	o	o	o
35	F	57	o	o	o	o	o	o	o
36	M	54	o	o	+	+	+	o	+

Tableau 16

Répartition des marqueurs sériques et hépatiques des virus B et NANB dans les cirrhoses cryptogénétiques HBs négatives.

N°	Sexe	Age	NANB		Sérum		VHB	Foie	
			Sérum	Foie	anti-HBc	anti-HBs	mb	cy	HBc
1	F	75	Ag	+	o	o	o	o	o
2	F	75	Ag	+	o	o	o	o	f
3	M	53	Ag	f	o	o	o	o	o
4	F	25	Ag	o	o	o	o	o	o
5	F	66	Ag	o	o	+	o	o	o
6	F	69	Ag	+	+	+	o	o	o
7	F	50	Ag	+	o	o	o	+	+
8	M	48	Ag	f	+	+	o	+	f
9	M	70	AC	o	o	o	o	o	o
10	M	59	AC	+	+	+	o	o	o
11	F	53	AC	+	+	+	o	o	o
12	M	58	AC	o	+	+	o	o	f
13	F	55	AC	o	+	+	o	+	o
14	F	61	o	f	o	o	o	o	f
15	F	68	o	o	o	o	o	+	+
16	F	73	o	o	+	o	o	o	o
17	F	54	o	o	+	+	o	o	o
18	F	67	o	o	o	o	o	o	+
19	F	68	o	o	o	o	o	o	o
20	M	74	o	o	o	o	o	o	o

4) Au total (tableau 17)

- sur 18 HCP HBs négatives 11 (61,1 %) sont rattachées au virus NANB, 2 (11,1 %) au virus B, 5 ne peuvent être étiquetées,

- sur 36 HCA HBs négatives 20 (55,5 %) sont rattachées au virus NANB, 1 (2,8 %) au virus B, 15 ne peuvent être étiquetées,

- sur 20 cirrhoses cryptogénétiques, 7 (35 %) sont rattachées au virus NANB, 4 (20 %) au virus B, 7 (35 %) sont probablement post hépatitiques B ou NANB, 2 (10 %) ne peuvent être étiquetées.

D) SEROLOGIE DES GROUPES TEMOINS

1) Sujets apparemment sains

50 donneurs de sang ont été testés (450).

Aucun n'a de marqueur sérique du virus NANB.

2) Hépatites chroniques ayant de l'Ag HBs circulant

Sur 29 cas testés (13 HCP, 16 HCA), 2 cas (6,9 %) soit 1 HCP et 1 HCA avaient conjointement de l'Ag HBs et NANB.

Le patient souffrant d'HCP était un hémodialysé chronique.

3) Lithiases cholédociennes (tableau 18)

. tous les marqueurs sériques des virus B et NANB ont été recherchés,

. aucun patient n'avait de l'Ag HBs,

. 4 malades (11,4 %) avaient de l'Ag NANB, isolé dans 1 cas, associé 2 fois à de l'anti HBc et 1 fois à de l'anti HBs, 1 sujet avait le seul anti HBc.

Le patient ayant de l'anti HBs associé à de l'Ag NANB avait des antécédents de transfusion.

4) Cirrhoses éthyliques (tableau 19)

. tous les marqueurs sériques des virus B et NANB ont été recherchés,

Tableau 17
 Role présumé des virus B et NANB dans les hépatites chroniques
 HBs négatives et les cirrhoses cryptogénétiques

Etiologie présumée N		NANB	B	cas dissociés	aucun marqueur
HCP	18	11 (61,1%)	2 (11,1%)	5 (27,8%)	0
HCA	36	20 (55,5%)	1 (2,8%)	7 (19,4%)	8 (22,2%)
Total des hépatites chroniques	54	31 (57,4%)	3 (5,6%)	12 (22,2%)	8 (14,8%)
Cirrhoses	20	7 (35%)	4 (20%)	7 (35%)	2 (10%)
Total	74	38 (51,3%)	7 (9,5%)	19 (25,7%)	10 (13,5%)

Tableau 18
Fréquence des marqueurs sériques des virus B et NANB dans les lithiases cholédociennes.

N°	Ag HBs	AC anti-HBs	AC anti-HBc	NANB
1	O	O	+	Ag
2	O	O	+	Ag
3(T)	O	+	O	Ag
4	O	O	O	Ag
5	O	O	+	O
6	O	O	O	O
7	O	O	O	O
8	O	O	O	O
9	O	O	O	O
10	O	O	O	O
11	O	O	O	O
12	O	O	O	O
13	O	O	O	O
14	O	O	O	O
15	O	O	O	O
16	O	O	O	O
17	O	O	O	O
18	O	O	O	O
19	O	O	O	O
20	O	O	O	O
21	O	O	O	O
22	O	O	O	O
23	O	O	O	O
24	O	O	O	O
25	O	O	O	O
26	O	O	O	O
27	O	O	O	O
28	O	O	O	O
29	O	O	O	O
30	O	O	O	O
31	O	O	O	O
32	O	O	O	O
33	O	O	O	O
34	O	O	O	O
35	O	O	O	O
Total	O	1	3 (8,6%)	4 (11,4%)

(T = antécédents de transfusions)

Tableau 19
Sérologie NANB dans les cirrhoses
éthyliques

N°	age	I	A	HD	H	T	HBs	a. HBs	a. HBc	NANB	
										Ag	AC
1	41	o	o	o	o	o	o	o	o	+	o
2	53	o	+	+	o	T	o	+	+	+	o
3	50	o	o	+	o	T	o	o	o	+	o
4	47	+	+	o	o	o	o	o	o	+	o
5	38	+	+	o	o	T	o	o	+	+	o
6	46	+	+	o	o	o	o	o	o	o	+
7	70	o	+	o	o	o	o	o	o	o	+
8	58	o	o	o	o	T	o	o	o	o	+
9	61	o	+	o	+	o	o	+	o	o	+
10	53	o	+	+	o	T	o	o	+	o	o
11	52	o	o	+	o	T	o	+	+	o	o
12	45	o	+	o	o	T	o	o	+	o	o
13	38	o	+	o	o	o	o	+	+	o	o
14	69	o	o	o	o	o	o	+	+	o	o
15	35	o	o	o	o	o	o	+	+	o	o
16	57	o	o	o	o	o	o	+	+	o	o
17	32	o	o	+	o	o	o	+	+	o	o
18	67	o	+	o	o	o	o	+	+	o	o
19	43	+	+	o	o	o	o	o	o	o	o
20	66	+	+	o	o	o	o	o	o	o	o
21	67	o	+	o	o	T	o	o	o	o	o
22	58	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o
23	55	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o
24	58	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o
25	59	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o
26	38	+	+	o	o	o	o	o	o	o	o
27	65	+	+	+	o	o	o	o	o	o	o
28	46	+	o	+	o	T	o	o	o	o	o
29	74	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o
30	45	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
31	55	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
32	77	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
33	81	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
34	68	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
35	33	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
36	64	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
37	76	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
38	56	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Total		8	18	8	2	9	0	9	11	5	4
%								24	29	13	11

(I = ictère, A = ascite, HD = hémorragie digestive,
H = hépatome, T = transfusions)

- . aucun patient n'avait de l'Ag HBs,

- . 9 malades (24 %) avaient un marqueur du virus

NANB : 5 Ag associés 2 fois à de l'anti HBc, 4 Ac associés dans un cas à de l'anti HBs. 4 des 9 patients présentaient des antécédents de transfusion.

- . 12 malades (32 %) avaient un marqueur du VHB :

- 11 anti HBc associés 8 fois à de l'anti HBs,

- 9 anti HBs dont 1 seul cas sans anti HBc.

5 des 12 patients présentaient des antécédents de transfusion.

II - LES HEPATITES CHRONIQUES NANB

A) EPIDEMIOLOGIE

1) Etiologie (tableau 20)

- une porte d'entrée probable est retrouvée dans 67,7 % des hépatites chroniques. Des antécédents de transfusion sont notés 4 fois sur 11 HCP (36,4 %) et 5 fois sur 20 HCA (25 %). Ils représentent l'étiologie la plus fréquente.

On note ensuite, par ordre de fréquence :

- . 3 cas d'hépatite après extraction dentaire (9,7 %),
- . 2 cas après contact avec des hépatiques (6,5 %), dont un dans un contexte d'épidémie ,
- . 1 cas chez un toxicomane (3,2 %),
- . 1 cas de transmission mère-enfant.

On retrouve également, un séjour en zone d'endémie (1 fois), des séances d'acupuncture (1 fois), des tatouages (1 fois).

- une transmission parentérale est notée dans 58 % des cas : 81,8 % des HCP, 45 % des HCA;

- le mode de transmission est inconnu dans 32,3 % des cas : 18,2 % des HCP, 40 % des HCA.

2) Age et sexe (tableau 21)

- la moyenne d'âge de nos hépatites chroniques est de 42 ans ;

- la répartition des sexes est sensiblement égale : 15 hommes (48,4 %) et 16 femmes (51,6 %). Si l'on inclue les cirrhoses cryptogénétiques, on note une prédominance féminine (16 hommes et 22 femmes).

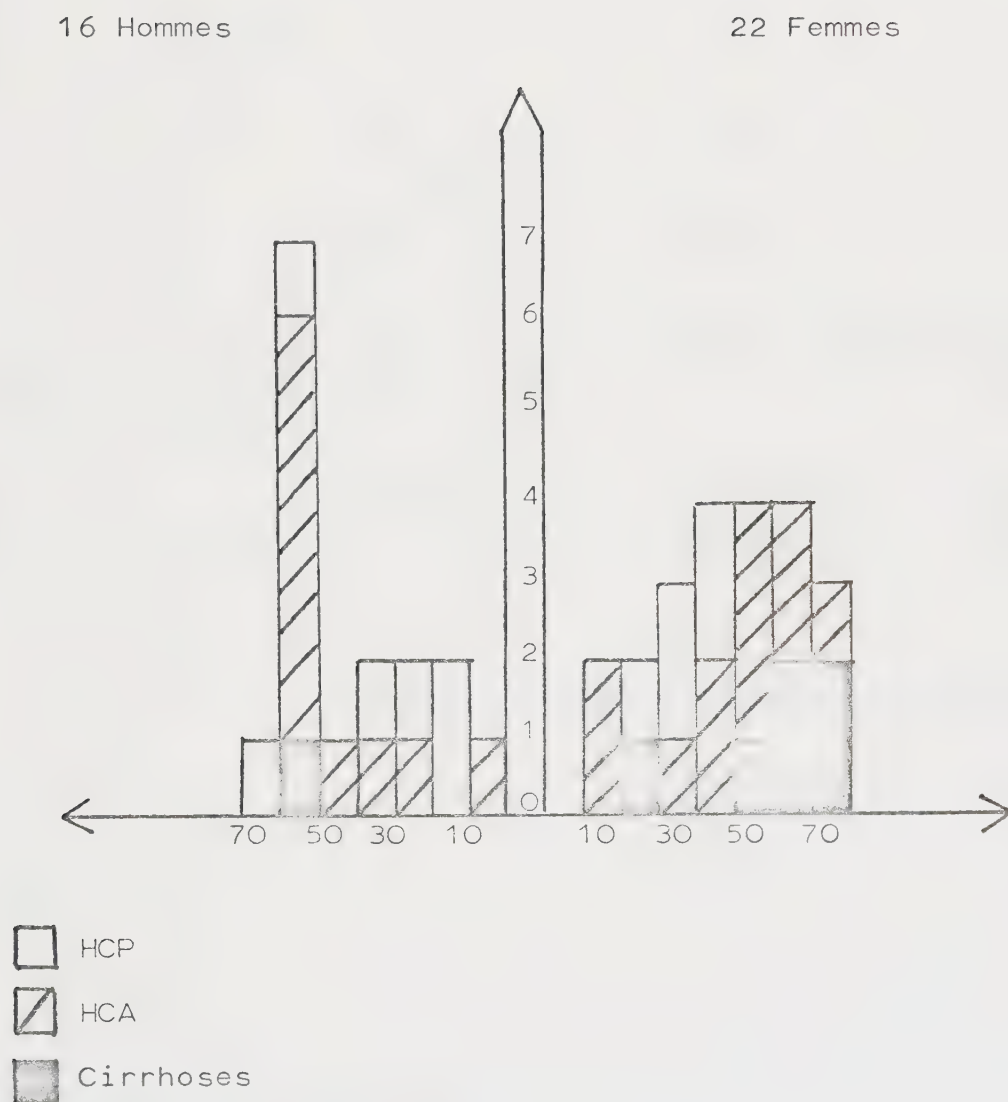
a) Dans les HCP

La moyenne d'âge est de 36 ans (de 13 à 66 ans). Elle est identique chez l'homme : 35 ans (de 13 à 66 ans) et chez la femme : 37 ans (de 25 à 47 ans).

Tableau 20
Epidémiologie des hépatites chroniques NANB

	11 HCP	20 HCA	Total HC	7 Cirrhoses
Transfusions	4	5	9 (29%)	1
Toxicomanie	1	0	1	
Soins dentaires	2	1	3	
Acupuncture	1	0	1	
Tatouages	0	1	1	
Mère-enfant	0	1	1	
Profession médicale	1	1	2	
Total Transmission parentérale	9	9	18 (58%)	1
Séjour en zone d'endémie	0	1	1	
Contact avec des hépatiques	0	2	2	
Transmission inconnue	2	8	10 (32,3%)	5

Tableau 21
Répartition de l'âge et du sexe dans les hépatites chroniques
NANB



b) Dans les HCA

La moyenne d'âge est de 46 ans (de 0 à 70 ans). Il n'y a pas de différence significative entre l'homme : 43 ans (de 0 à 58 ans) et la femme : 48 ans (de 15 à 70 ans).

c) Dans les cirrhoses

La moyenne d'âge est de 59 ans. Nous trouvons un seul homme de 53 ans, et 6 femmes de 25 à 75 ans.

B) CLINIQUE1) Mode de début (tableau 22)

- 16 malades sur 31 (51,6 %) ont présenté une hépatite aigue patente. 12 fois avec ictère, 4 fois anictérique;

- chez 15 malades, l'hépatite a été diagnostiquée au stade de la chronicité (48,4 %) mais pour 6 de ces patients, l'interrogatoire retrouve des antécédents d'ictère ;

- les HCA ont plus souvent un début asymptomatique (55 %) que les HCP (36,4 %), mais cette différence n'est pas significative ($p > 0,30$).

2) Mode de diagnostic des hépatites chroniques NANBa) HCP

- surveillance d'une hépatite aigue : 5 cas ;

- bilan d'asthénie : 3 cas ;

- pseudo syndrome cholédocien : 1 cas

- découverte d'une augmentation des transaminases lors d'un bilan de maladie intercurrente : 1 cas ;

- découverte d'une augmentation des γ g lors d'un bilan pré-opératoire : 1 cas.

Tableau 22
Mode de début des Hépatites chroniques
NANB

	HCP	HCA	Total
Debut asymptomatique	4 (36,4%)	11 (55%)	15 (48,4%)
antécédent d'ictère	3	3	6
pas d'antécédent	1	8	9
Debut par une hépatite aiguë	7 (63,6%)	9 (45%)	16 (51,6%)
ictérique	4	8	12
non ictérique	3	1	4
Total	11	20	31

aigüe : 7 cas;

b) HCA

- surveillance d'une hépatite
- hépatomégalie : 3 cas ;
- ictère nu : 3 cas ;
- pseudo syndrome cholédocien : 2 cas ;
- découverte d'une augmentation des transaminases lors d'un bilan de maladie intercurrente : 2 cas ;
- bilan d'asthénie : 1 cas ;
- hémorragie digestive : 1 cas ;
- prurit : 1 cas.

3) Signes fonctionnels (tableau 23)

a) Dans les HCP

- l'absence totale de signe fonctionnel est notée dans 27,3 % des cas ;

- le signe le plus fréquent est l'asthénie (45,5 %), modérée dans tous les cas.

Viennent ensuite , par ordre de fréquence :

- les arthralgies : 4 cas (36,4%) ;
- la fièvre : 4 cas (36,4 %).

Il s'agit généralement, d'un état subfébrile inexpliqué ;

- les douleurs de l'hypochondre droit : 3 cas (27,2 %), soit discrète pesanteur (1 cas), soit douleurs plus intenses pouvant faire discuter une crise colique hépatique (2 cas) ;

- les nausées et vomissements (2 cas)
- l'anorexie (2 cas) ;
- un prurit (2 cas) ;
- les myalgies (1 cas) ;
- une urticaire (1 cas) ;
- un amaigrissement inexpliqué (1 cas)
- une albuminurie modérée est notée

une fois (il n'y a pas eu de PBR) ;

Tableau 23
Signes cliniques des hépatites chroniques NANB

		11 HCP		20 HCA	
		n	%	n	%
Asthenie		5	45,5	14	70
Anorexie		2	18,2	4	20
Douleurs HCD		3	27,3	8	40
Nausées Vomissements		2	18,2	3	15
Ictère à rechutes		1		10	50
Fièvre		4	36,4	2	10
Amaigrissement		1		5	25
Arthralgies		4	36,4	3	15
Myalgies		1		2	10
Signes cutanés		2		5	25
Signes rénaux		1		3	15
Absence de signe fonctionnel		3	27,3	2	10
Hépatomégalie		6	54,5	17	85
Splénomégalie		0		8	40
12 HCAC	Ascite			3	
	Varices oesophagiennes			5	
	Hémorragie digestive			2	
Examen clinique normal		5	45,5	2	10

(HCAC = hépatite chronique active + cirrhose)
(le prurit est inclus dans les signes cutanés)

- un ictère à rechutes (1 cas).

- au total, 6 patients

avaient des signes systémiques , articulaires, musculaires, cutanés ou rénaux (54,5 %).

b) Dans les HCA

- l'absence totale de signe

fonctionnel est plus rare (10 % des cas) ;

- l'asthénie est le signe

le plus fréquent (70 % des patients) , généralement beaucoup plus intense que dans l'HCP ;

- l'ictère à rechutes au cours

de l'évolution est noté chez la moitié des malades ;

- les douleurs de l'hypochondre droit

sont présentes dans 40 % des cas et ont les mêmes caractéristiques que dans l'HCP ;

- l'amaigrissement est

fréquent (25 % des patients) ;

Viennent ensuite par ordre de fréquence :

- l'anorexie : 4 cas (20 %) ;

- les nausées et les vomissements : 3 cas ;

- les signes rénaux : 3 cas.

Un malade présentant une hématurie microscopique avec UIV normale.

Dans les 2 autres cas, il s'agissait d'un tableau de glomérulonéphrite aiguë confirmée une fois par la PBR ;

- un prurit est noté dans 3 cas ;

- des signes cutanés : 2 cas.

Un malade ayant présenté une urticaire généralisée, un autre un purpura (non thrombopénique) ;

- des myalgies : 2 cas ;

- une fièvre inexpliquée : 2 cas ;

- au total, 5 patients avaient

des signes systémiques (25 %).

4) Données de l'examen clinique

- une hépatomégalie est trouvée dans 54,5 % des HCP et dans 85 % des HCA, une splénomégalie dans 40 % des HCA ;

- sur nos 20 HCA NANB, 12 sont histologiquement des HCA avec signes de cirrhose. Sur ces 12 cas, 3 ont de l'ascite, 5 des varices oesophagiennes responsables dans 2 cas d'hémorragie digestive.

C) BIOLOGIE

1) Les transaminases (tableau 24) (les résultats sont donnés en UI/l).

a) HCP

- les SGOT : la valeur minimale des SGOT varie de 23 à 80 (moy. = 43). Elle est normale chez un seul patient. La valeur maximale varie de 43 à 573 (moy. = 182) et est toujours perturbée.

- les SGPT : la valeur minimale des SGPT varie de 14 à 267 (moy. = 101). Elle est normale chez un seul patient. La valeur maximale varie de 60 à 942 (moy. = 276) et est toujours perturbée.

- le rapport SGOT/SGPT est toujours inférieur à 1 sauf chez un patient (moy. = 0,77)

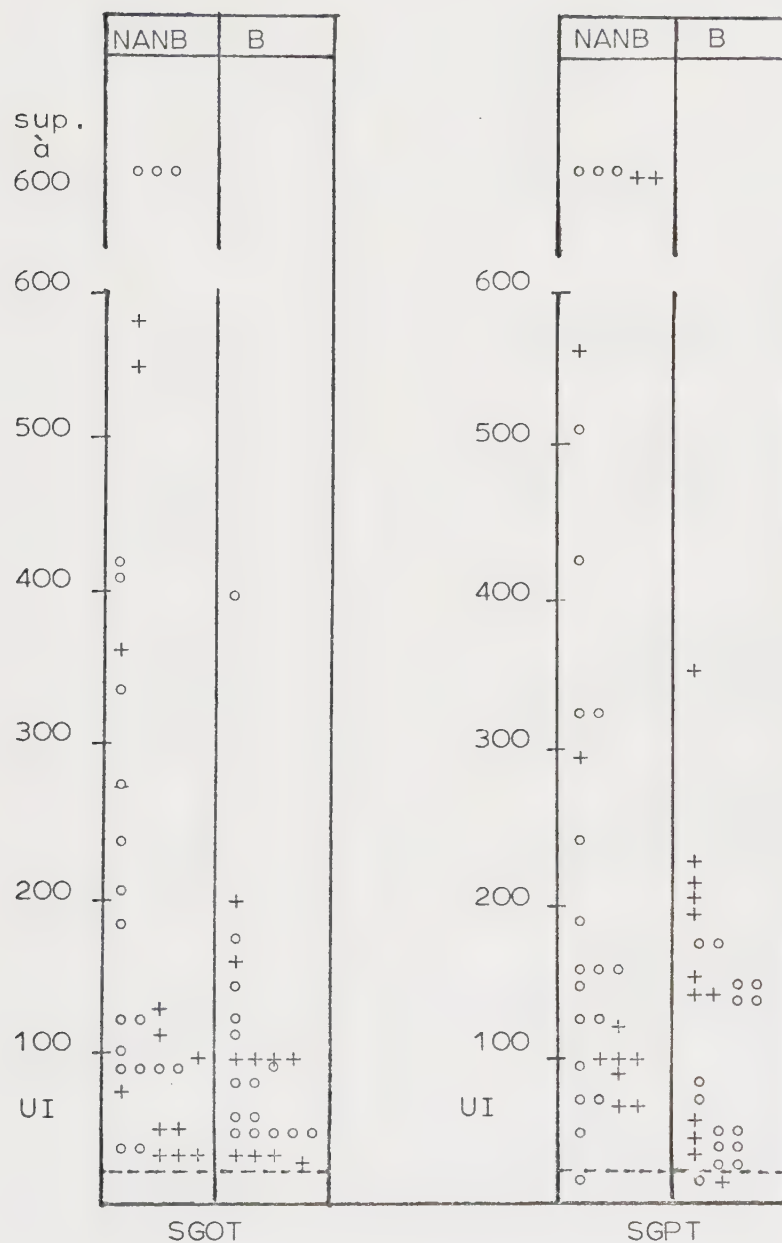
b) HCA

- les SGOT : la valeur minimale des SGOT varie de 12 à 570 (moy.= 88). Elle est normale chez 5 patients. La valeur maximale varie de 31 à 1425 (moy.=305) et est toujours perturbée.

- les SGPT : la valeur minimale des SGPT varie de 12 à 770 (moy.=87). Elle est normale chez 7 patients. La valeur maximale varie de 20 à 1215 (moy.=307). Elle est normale chez 1 patient.

- le rapport SGOT/SGPT est inférieur à 1, 11 fois sur 20 (moy. = 1,13).

Tableau 24
Valeurs maximales des transaminases dans les hépatites chroniques
B et NANB



+ HCP
o HCA

hépatites chroniques B.

c) Comparaison avec les

Nous donnons les résultats de notre groupe témoin.

- dans les HCP. La valeur minimale des SGOT varie de 11 à 198 (moy.=46). Il n'y a pas de différence significative avec les HCP NANB ($p > 0,30$);

La valeur maximale des SGOT varie de 24 à 207 (moy.=95) et est significativement plus basse que dans les HCP NANB ($p < 0,001$) ;

La valeur minimale des SGPT varie de 7 à 200 (moy. = 59) et est significativement plus basse que dans les HCP NANB ($p < 0,01$) ;

La valeur maximale des SGPT varie de 20 à 350 (moy.=144,5) et est significativement plus basse que dans les HCP NANB ($p < 0,001$).

- dans les HCA. La valeur minimale des SGOT varie de 11 à 88 (moy.= 39,1) et est significativement plus basse que dans les HCA NANB ($p < 0,001$) ;

La valeur maximale des SGOT varie de 43 à 399 (moy. = 105,3) et est significativement plus basse que dans les HCA NANB ($p < 0,001$) ;

La valeur minimale des SGPT varie de 12 à 97 (moy.= 36,5) et est significativement plus basse que dans les HCA NANB ($p < 0,001$) ;

La valeur maximale des SGPT varie de 19 à 178 (moy. = 97,3) et est significativement plus basse que dans les HCA NANB ($p < 0,001$).

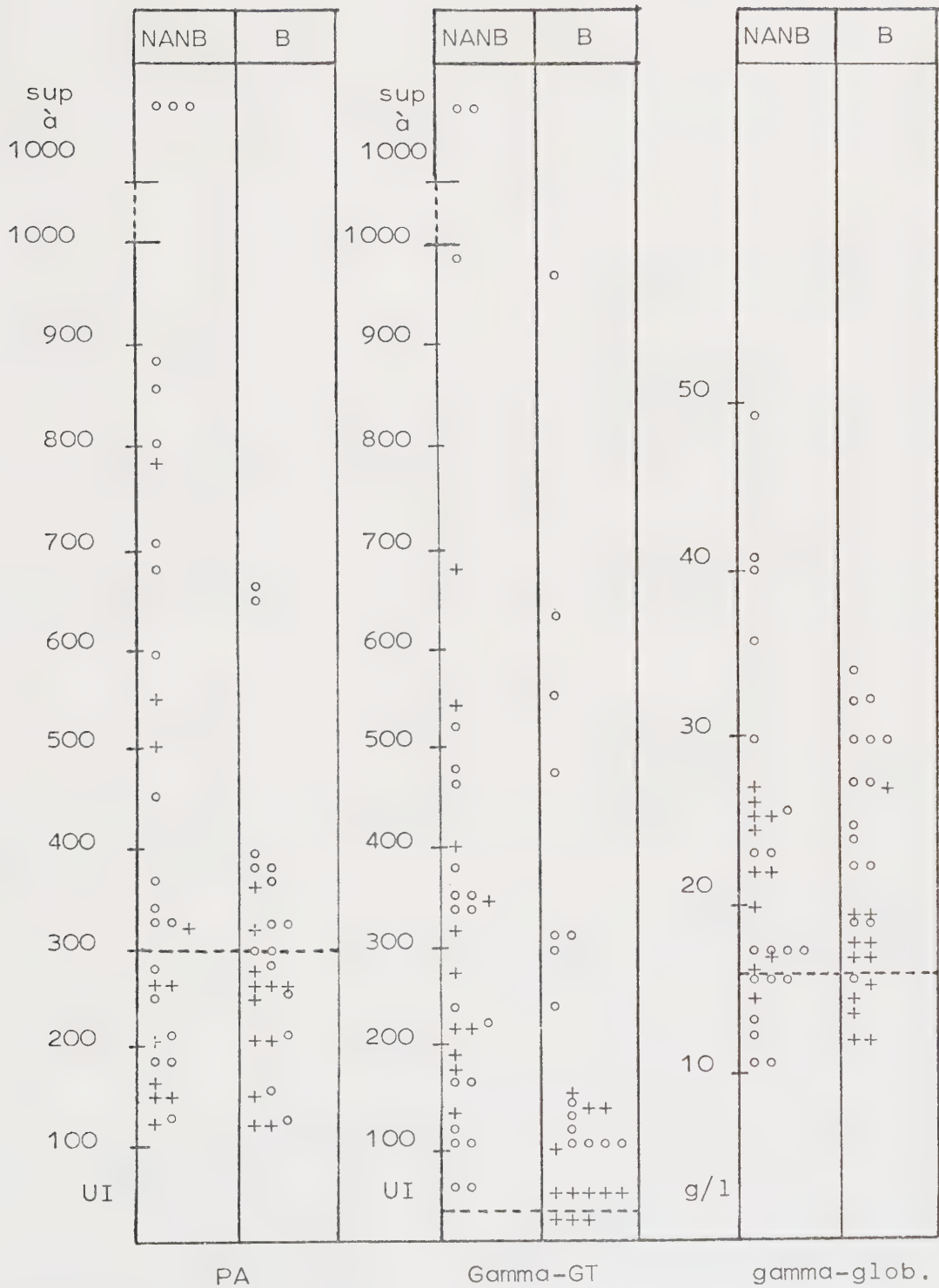
2) Phosphatases alcalines (tableau 25)

Les résultats sont donnés en UI/l.

a) HCP

La valeur minimale des PA varie de 100 à 564 (moy. = 256) ;

Tableau 25
Valeurs maximales des PA, Gamma-GT, et Gamma-globulines
dans les hépatites chroniques
B et NANB



+ HCP
o HCA

. La valeur maximale varie de 140 à 780 (moy.=310). Elles sont augmentées chez 4 de nos 11 patients (36,4 %).

b) HCA

. La valeur minimale des PA varie de 105 à 385 (moy. = 395) ;

. La valeur maximale varie de 108 à 1690 (moy. = 597). Elles sont augmentées chez 14 de nos patients (60 %).

c) Comparaison avec les hépatites

chroniques B

- Dans les HCP

. La valeur minimale varie de 115 à 320 (moy.=188) et est significativement plus basse que dans les HCP NANB ($p < 0,001$) ;

. La valeur maximale varie de 115 à 357 (moy.=229) et est significativement plus basse que dans les HCP NANB ($p < 0,001$).

- Dans les HCA

. La valeur minimale varie de 90 à 465 (moy. = 240) et est significativement plus basse que dans les HCA NANB ($p = 0,001$) ;

. la valeur maximale varie de 117 à 660 (moy. = 333) et est significativement plus basse que dans les HCA NANB ($p = 0,001$).

3) γ GT (tableau 25)

Les résultats sont donnés en UI/l.

a) HCP

. La valeur minimale des γ GT varie de 21 à 546 (moy. = 182) ;

. La valeur maximale est toujours supérieure à la normale et varie de 45 à 660 (moy. = 310).

b) HCA

. La valeur minimale varie de 26 à 474 (moy. = 164) ;

. La valeur maximale est toujours supérieure à la normale et varie de 50 à 3500 (moy.=529).

c) Comparaison avec les hépatites chroniques B

-Dans les HCP

. La valeur minimale varie de 9 à 116 (moy.=37) ;

. La valeur maximale varie de 18 à 153 (moy. = 63) ;

Ces valeurs sont significativement plus basses que dans les HCP NANB.

-Dans les HCA

. La valeur minimale varie de 16 à 425 (moy.=91) ;

. La valeur maximale varie de 80 à 960 (moy.= 287).

Ces valeurs sont significativement plus basses que dans les HCA NANB.

4) Gamma-globulines (tableau 25)

a) HCP

Les γ g sont supérieures à 16 g/l, 9 fois sur 11 (81,8 %) , à 20 g/l, 5 fois (45,5 %) ;

La valeur minimale varie de 11,8 à 27 g/l (moy.=19,4) ;

La valeur maximale varie de 16,5 à 27,1 g/l (moy.=22 g/l).

b) HCA

.Les γ g sont supérieures
à 16 g/l, 12 fois sur 20 (60 %), à 20 g/l 8 fois (40 %) ;

.La valeur minimale varie
de 7,5 à 39 g/l (moy.=15,2) ;

.La valeur maximale varie de
12 à 49 g/l (moy.=22,8 g/l).

c) Comparaison avec les hépatiteschroniques B- Dans les HCP

. La valeur minimale varie de
8,2 à 19,6 g/l (moy.=13,6 g/l) ;

. La valeur maximale varie de
11,4 à 26,8 g/l (moy.= 16,8 g/l) ;

Ces valeurs sont significativement plus basses que dans les HCP NANB ($p < 0,001$).

- Dans les HCA

. La valeur minimale varie de
12,6 à 23,3 g/l (moy.=16,8 g/l) ;

. La valeur maximale varie
de 18,4 à 34,3 g/l (moy. = 25,8 g/l) ;

Ces valeurs sont plus élevées que dans les HCA NANB. La différence est
significative pour la valeur maximale ($p < 0,001$).

5) Pic d'activité biologique en fonction de la présence
de l'Ag ou de l'Ac NANB (tableau 26)

Sur nos 11 HCP, 2 ont de l'Ac NANB

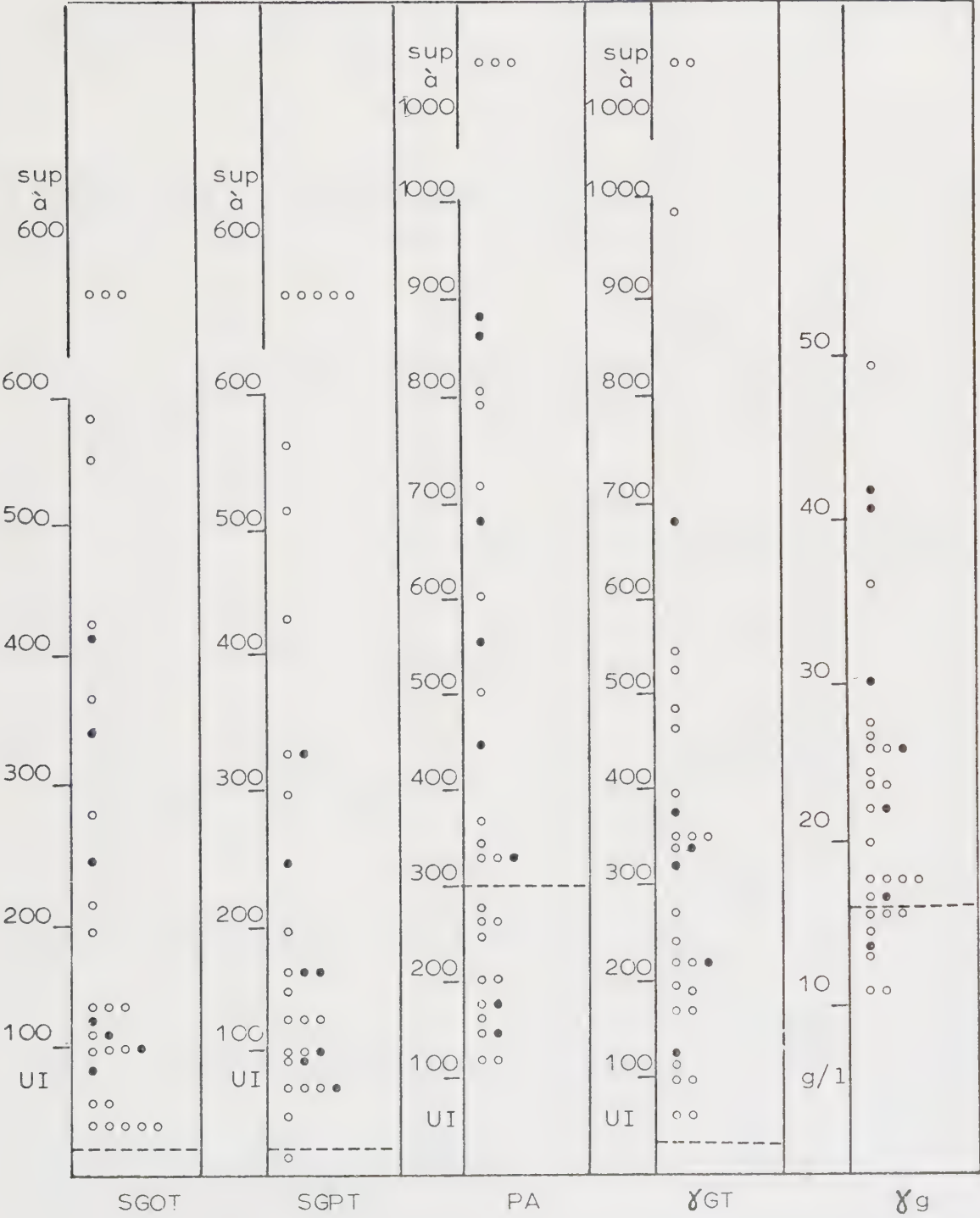
Sur nos 20 HCA, 5 ont de l'Ac NANB.

Nous avons étudié le pic d'activité biologique uniquement dans le groupe
des HCA, les HCP ayant de l'Ac étant peu nombreuses.

a) SGOT

Il n'y a pas de différence
significative entre le groupe ayant de l'Ag (moy.=356) et celui ayant de
l'Ac (moy.=170) ($p > 0,10$).

Tableau 26
Pic d'activité biologique en fonction du marqueur sérique dans
les hépatites chroniques NANB



○ AG NANB
● AC NANB

b) SGPT

Sont significativement plus élevées dans le groupe ayant de l'Ag (moy.=366) que dans celui ayant de l'Ac (moy.130) ($p < 0,01$).

c) Phosphatases alcalines

Il n'y a pas de différence significative entre le groupe ayant de l'Ag (moy.=580) et celui ayant de l'Ac (moy.= 584) ($p > 0,9$).

d) γ GT

Il n'y a pas de différence significative entre le groupe ayant l'Ag (moy. = 597) et celui ayant l'Ac (moy.=334) ($P = 0,10$).

e) γ g

Il n'y a pas de différence significative entre le groupe ayant l'Ag (moy. = 20,1 g/l) et celui ayant l'Ac (moy.=22,9 g/l) ($p = 0,50$).

6) Les autres paramètres biologiques (tableau 27)

a) La bilirubine est augmentée uniquement lors des poussées ictériques.

b) L'alpha foeto protéine est augmentée 3 fois sur 20 HCA au moment des poussées de cytolyse. Dans les 3 cas, on constate un retour à la normale.

c) Le T.P. n'est diminué que dans 2 cas d'HCA avec cirrhose.

d) L'albumine est inférieure à 35 g/l dans 50 % des HCA avec ou sans cirrhose et dans 27 % des HCP.

e) la VS est augmentée 2 fois sur 11 HCP et 5 fois sur 20 HCA.

f) Les globules rouges et le

Tableau 27
Différents paramètres biologiques dans les hépatites chroniques
NANB

	HCP	HCA
Bilirubine↑	1/11	10/20
AFP	Normal en dehors des poussées de cytolyse	
TP < 70	0	2/20
Albumine < 35	3/11	10/20
VS ↑	2/11	5/20
Globules R.	N	N
Hémoglobine	N	N
VGM (moy.)	93	97
Plaquettes ↓	0	6/20
Neutropénie	3/11 (27%)	6/20 (30%)
Ig M : N	5/6	9/11
↑	1/6	2/11
CIC +	2/10 (20%)	10/15 (67%)
Latex +	4/10	12/16
Waalser Rose +	3/10	12/16
ACAN : +	2/11 (18%)	7/20 (35%)
> 256	0	6
AML : +	6/11 (55%)	11/20 (55%)
> 100	1	3
AMC	0	1

(CIC = Complexes immuns circulants, N = valeur normale,
ACAN = anticorps anti-nucléaires, AML = anti-muscles lisses,
AMC = anti-mitochondries)

le taux d'hémoglobine sont normaux en dehors d'éventuelles hémorragies digestives.

g) Les plaquettes sont diminuées 6 fois sur 20 HCA (dont 3 fois sur 12 HCAC).

h) Les globules blancs. Avant toute thérapeutique, une neutropénie ($GB < 2 \times 10^9 / l$) est notée dans 27 % des HCP et 30 % des HCA.

i) IgM. Elles sont peu perturbées : diminuées une fois sur 6 HCP et 2 fois sur 11 HCA, augmentées 1 fois sur 6 HCP et 2 fois sur 11 HCA.

j) Immuns complexes circulants
Ils sont positifs à des taux peu élevés :
- dans 2 cas sur 10 HCP (20 %)
- dans 10 cas sur 15 HCA (67 %). Sur les patients souffrant d'HCP avec signes systémiques 1 seul a des ICC. Par contre, les 5 patients souffrant d'HCA avec signes systémiques ont tous des ICC (tableau 28

k) Latex et Waaler Rose
Le Latex est plus souvent positif que le : dans 40 % des HCP et dans 75 % des HCA.

l) Les auto-anticorps
- Les ACAN sont positifs dans 2 HCP à des taux inférieurs au 1/256 (18 %) et dans 7 HCA (35 %), 6 fois à des taux supérieurs au 1/256 ;

- Les AML sont positifs dans 6 HCP (55 %), 1 fois à un taux supérieur au 1/100. Ils sont positifs dans 11 HCA (55 %), 3 fois à des taux supérieurs au 1/100;

- Les AMC sont positifs au 1/100 chez 1 patient souffrant d'HCA.

Tableau 28
Signes systémiques et complexes immuns circulants dans les
hépatites chroniques
NANB

	arthralgies	myalgies	GNA	s. cutanés	CIC
HCA					
1	+	+			+
2	+	+			+
3	+				+
4			+	+	+
5			+		+
HCP					
1	+	+			O
2	+				+
3	+				O
4	+				O
5			+		O
6				+	O

m) Dysglobulinémie

1 malade porteur d'une HCA présentait une gammapathie monoclonale isolée à IgG Kappa sans protéinurie de Bence Jones.

n) BW

1 malade souffrant d'HCP avait un BW faussement positif.

D) HISTOLOGIE

(Tableau 29)

1) HCPLésions hépatocytaires

- on ne retrouve jamais de nécrose parcellaire (piece meal necrosis), mais une nécrose punctiforme, toujours minime est notée dans 4 cas sur 11 (36,4 %) et une ballonnisation des hépatocytes observée chez 2 patients ;

- une stéatose discrète (inférieure à 5 %) est retrouvée dans 2 cas. Une cholestase intracytoplasmique dans 1 cas.

L'inflammation portale est constante mais la plaque limitante n'est jamais rompue.

Une fibrose non mutilante est notée dans 7 cas sur 11 (63,6 %).

Une hyperplasie Kupfférienne est observée chez 1 patient.

Il n'y a jamais de régénération.

2) HCALésions hépatocytaires

- une nécrose parcellaire est retrouvée dans 11 cas sur 20 (50 %), tandis qu'une nécrose punctiforme et une étaient notées, chacune chez 2 patients.

Tableau 29
Histologie des hépatites Chroniques NANB

	11 HCP	20 HCA
<u>LESIONS HEPATOCYTAIRES</u>		
- Ballonisation	2	2
- Nécrose	4	2
- Nécrose parcellaire	0	13
<u>SURCHARGE</u>		
- Stéatose	2	0
- Choléstase	1	5
<u>REGENERATION</u>		
- Hépatocytaire	0	7
- Prolifération ductuale	0	2
<u>INFLAMMATION</u>		
- Portale	11	18
- Péri-portale	0	14
<u>FIBROSE</u>		
- Discrète	7	12
- Mutilante	0	8
<u>RUPTURE DE LA PLAQUE LIMITANTE</u>	0	17
<u>HYPERPLASIE KUPFFERIENNE</u>	1	2

- on ne retrouve jamais de stéatose mais la cholestase souvent importante, sans lésion des canaux biliaires se voit dans 5 cas sur 20 (25 %).

L'inflammation occupe l'espace porte 18 fois sur 20 (90 %) et envahit le parenchyme dans 14 cas (70 %). La rupture de la plaque limitante est notée chez 17 patients (85 %).

La fibrose est constante : discrète dans 12 cas sur 20 (60 %), mais mutilante dans 40 % des cas.

Une hyperplasie Kupfférienne est observée chez 2 patients.

La régénération est hépatocytaire dans 7 cas sur 20 (35 %), ductulaire dans 2 cas.

3) Toutes les données histologiques que nous venons de rapporter sont celles de la 1ère biopsie. Les données des autres PBH sont envisagées avec l'évolution.

E) EVOLUTION

1) HCP (tableau 30)

Nos 11 patients ont été suivis durant une période de 6 à 36 mois.

Cliniquement, les signes fonctionnels ont regressé ou disparu 6 fois sur 11 (54,5 %) ;

Biologiquement, les transaminases et les γ g ont diminué 7 fois sur 11 (65,5 %). La régression des signes de cholestase est plus lente que pour la cytolyse.

Un seul patient a normalisé complètement sa biologie au bout de 10 mois d'évolution. Un patient s'est aggravé.

Tableau 30
Evolution des HCP NANB

N°	histo. 1 ère PBH	durée de surveillance (mois)	histo 2ème PBH	Evolution clin. bio.	
1.	HCP	12	HCP	+	+
2	HCP	36	HCP	O	-
3	HCP	10		++	+
4	HCP	8		++	+
5.	HCP	14		+	+
6	HCP	12		+	+
7	HCP	10		O	++
8	HCP	6		+	O
9	HCP	24		O	+
10	HCP	31		O	O
11	HCP	7		O	O

(++ = très favorable, + = favorable, O = stationnaire
- = défavorable.
les patients ayant de l'AC NANB sont marqués d'un point)

2 malades seulement ont bénéficié d'un contrôle histologique. L'un, 12 mois après la première biopsie, l'autre patient ayant eu 4 PBH en 36 mois. Dans les 2 cas, les lésions d'HCP sont demeurées identiques.

2) HCA (tableau 31)

Nos 20 patients ont été suivis durant une période de 3 à 60 mois. Tous ont été traités.

Cliniquement, tous les signes fonctionnels se sont améliorés chez 9 patients (45 %), disparaissant complètement dans 4 cas ;

Biologiquement, les transaminases et les γ globulines ont diminué, 9 fois sur 11 (45 %). Comme pour les HCP, les signes de cholestase ont été plus lents à régresser et l'évolution de ses formes plus

3 patients (15 %) ont normalisé complètement leur biologie dans un délai de 5 à 36 mois. Un seul patient est décédé dans un tableau d'insuffisance hépatique 5 mois après le diagnostic. L'évolution semble identique en présence d'Ag ou d'Ac NANB.

11 malades ont eu un contrôle histologique.

.4 avaient à leur première PBH des lésions d'HCA sans cirrhose. Parmi eux, 2 ont évolué vers l'HCP au bout de 10 et 14 mois, 1 avait une biopsie normale en dehors d'une fibrose séquellaire, le dernier patient gardant des lésions identiques.

.7 malades avaient à leur première PBH des lésions d'HCA et de cirrhose. Chez 2 d'entre eux, la deuxième PBH a été considérée comme normale en dehors d'une fibrose non mutilante. Chez 1 patient, il existait une cirrhose inactive. Les 4 derniers malades gardent des lésions inchangées.

Sur le plan thérapeutique : tous les sujets ont été corticothérapés. L'association à un autre traitement n'améliore pas l'évolution.

Tableau 31
Evolution des HCA NANB

N°	histo. 1ère PBH	durée de surveillance (mois)	histo. 2ème PBH	traitement	Evolution	
					clin.	bio.
1	HCA	14	HCP	C+A	++	+
2	HCA	10	HCP	C	++	+
3 •	HCA	22	<u>±</u> N	C	+	+
4	HCA	12	HCA	C+A	O	-
5	HCA	5		C+A	++	++
6 •	HCA	4		C	O	O
7	HCA	10		C	O	-
8	HCA	5		C+A	Décès	
9	HCAC	60	<u>±</u> N	C	+	++
10	HCAC	15	<u>±</u> N	C+A+D	+	+
11	HCAC	19	CI	C	++	++
12	HCAC	11	HCAC	C	O	+
13	HCAC	14	HCAC	C+A	+	O
14	HCAC	24	HCAC	C+A	O	O
15 •	HCAC	60	HCAC	C+A	O	O
16	HCAC	7		C+Ad	+	+
17 •	HCAC	4		C	O	O
18 •	HCAC	16		C+A	O	O
19	HCAC	19			O	O
20	HCAC	3		C+Ad	-	-

(C = corticoides, A = azathioprine, D = D Pénicillamine,
Ad = adénine arabinoside.

HCAC = HCA + cirrhose, CI = cirrhose inactive.

++ = très favorable, + = favorable, O = stationnaire,

- = défavorable.

les patients ayant de l'AC NANB sont marqués d'un point)

F) FORMES CLINIQUES

1) HCP

Forme typique

- il s'agit d'une hépatite aiguë ictérique ou non d'origine post transfusionnelle ayant évolué vers la chronicité ;
- les signes fonctionnels sont peu marqués, souvent limités à une simple asthénie ;
- à l'examen, il existe une hépatomégalie modérée, le foie étant de consistance normale ;
- biologiquement, on suspecte une HCA. Les transaminases sont augmentées autour de 150 UI/l principalement les SGPT. Les P.A. sont à la limite supérieure de la normale. Les γ GT sont très augmentées voisines de 200 UI/l. Les γ g sont augmentées vers 18 g/l. Il n'y a pas de complexes immuns circulants;
- l'histologie ne diffère pas des HCP à VHB ;
- l'évolution est lentement favorable

Formes asymptomatiques

La maladie est généralement découverte devant l'existence de perturbations biologiques lors d'un examen systématique. L'augmentation des transaminases et des γ GT est plus discrète que dans le forme typique.

Formes fébriles avec température discrètement augmentée mais qui n'est pas au premier plan de la scène clinique.

Formes pseudo-lithiasiques avec douleurs de l'hypochondre droit moins vives et moins paroxystiques que les crises de colique hépatique,

signes de cholestase avec augmentation importante des γ GT et des PA. L'ictère est rarement présent. Les transaminases et les γ g sont souvent élevées ;

Formes neutropéniques sans atteinte des autres lignées

2) HCA

Forme typique

- le début est souvent asymptomatique, l'hépatite aigüe étant passée inaperçue;
- la maladie est découverte au stade d'HCA devant un ictère non accompagné d'asthénie importante ;
- à l'examen, l'hépatomégalie est constante ;
- biologiquement, les SGOT et SGPT sont augmentées vers 300 UI/l, les PA sont augmentées à 2 ou 3 fois leurs valeurs normales, les T sont vers 300 UI/l, et les g discrètement élevées. Des CIC et des auto-anticorps sont souvent présents.
- histologiquement, lésions d'HCA avec cholestase marquée.

Traitée, l'évolution est marquée par la diminution progressive des signes de cytolyse, les PA et les γ GT régressent plus lentement. Des poussées ictériques sont fréquentes.

Comme pour les HCP, on retrouve :

Des formes pseudolithiasiques avec cholestase plus marquée

Des formes auto-immunes avec cytolyse marquée, augmentation importante des γ g et des ACAN pouvant atteindre des taux très élevés.

Des formes à type de cirrhose biliaire primitive révélées par un ictère cholestatique, l'interrogatoire retrouvant un prurit antérieur, les IgM sont discrètement élevées, mais il n'y a pas d'anti-muscles lisses et l'histologie est en faveur d'une HCA.

Des formes ictériques à rechutes

Des formes avec cirrhose

12 de nos patients ont sur la lère PBH des signes de cirrhose (régénération et/ou fibrose mutilante) associés à l'HCA.

Des formes avec signes rénaux

Elles représentent dans notre série, 15 % des cas.

III - ETUDE DES CAS DISSOCIES

A) HCP

Sur nos 18 cas d'HCP HBs négatives :

- 11 ont été classés comme des HCP NANB,
- 2 comme des HCP à VHB par l'existence isolée de marqueurs du virus B.

Ces 2 cas d'HCP n'ayant aucun marqueur NANB, mais de l'anti HBs associé à de l'anti HBc se rapprochant tout à fait de notre groupe témoin d'HCP à VHB avec principalement, des γ GT normales.

- 5 ne peuvent être classés.

Sur ces 5 cas :

- 2 ont de l'Ag NANB associé à de l'Ag HBs hépatique,
- 1 a de l'Ag NANB hépatique avec de l'anti HBc sérique,
- 2 ont de l'Ac NANB avec de l'anti HBc sérique ou de l'Ag HBc hépatique.

Les cas dans chaque groupe sérologique étant trop peu nombreux, aucune étude précise ne peut être faite, tout au plus, peut on dire que les différents paramètres biologiques sont voisins de ceux des HCP NANB, sauf pour un patient ayant de l'Ac NANB, associé à de l'anti HBc et de l'anti HBs sérique.

B) HCA

Sur nos 36 cas d'HCA HBs négatives :

- 20 ont été classés comme HCA NANB,
- 1 ayant exclusivement des marqueurs sériques et hépatiques du virus B, comme HCA à VHB,
- 8 n'ont aucun marqueur, ni du virus B, ni du virus NANB.

Parmi ces 8 malades, 6 ont des auto-anticorps dont 3 des ACAN > 1/256. Il n'y a pas de caractère notable pour les autres paramètres biologiques,

- 7 ne peuvent être classés.

Sur ces 7 cas :

- 5 ont de l'Ac NANB associé à un marqueur du VHB dont 2 à la fois de l'Ag HBs et NANB dans le foie ,
- 2 ont de l'Ag NANB hépatique associé à un marqueur du VHB

Les 2 patients ayant la biologie la moins perturbée avec un pic de γ GT peu élevé (57 et 110 UI/l) ont de l'Ac NANB associé à de l'anti HBc et des marqueurs hépatiques du VHB mais sans Ag NANB hépatique.

3 des 4 patients ayant de l'Ag hépatique NANB ont une biologie très perturbée avec augmentation importante des γ GT.

IV - CIRRHOSSES DUES AU VIRUS NANB

Nous avons étudié 20 cirrroses cryptogénétiques n'ayant aucun signe histologique d'activité.

14 patients ont au moins un marqueur sérique ou hépatique du virus NANB mais chez seulement 7 d'entre eux, la responsabilité du virus NANB a été retenue : 6 ayant un Ag sérique sans Ag HBs hépatique, un ayant de l'Ac NANB sans marqueur du VHB.

A) EPIDEMIOLOGIE

1) Age et sexe

- l'âge moyen est de 59 ans (25 à 75 ans) ,
- on note une nette prédominance féminine avec 6 femmes sur 7 (85,7 %) et 1 seul homme de 53 ans.

2) Porte d'entrée

Chez un malade, on retrouve un séjour en zone d'endémie. Un autre patient présente des antécédents de transfusion.

Dans les 5 cas restant, nous ne trouvons aucune porte d'entrée évidente.

B) CLINIQUE

1) Mode de début

Les symptômes ayant permis de révéler le diagnostic de cirrhose sont variables :

- hépatite aigüe ictérique évoluant en 6 mois vers la cirrhose (1 cas) ;
- asthénie importante isolée (2 cas) ;
- asthénie associée à une fièvre prolongée (1 cas) ;
- 3 patients étaient totalement asymptomatiques, la maladie se révélant par :

- . une ascite (1 cas),
- . une hémorragie digestive par varices oesophagiennes (1 cas)
- . une découverte systématique d'un gros foie (1 cas).

2) Signes cliniques

On retrouve :

- une asthénie (4 fois),
- un ictère (2 fois),
- une anorexie (2 fois),
- un amaigrissement (2 fois),
- des nausées et vomissements (1 fois),
- des arthralgies (1 fois),
- des hépatalgies (1 fois),
- une fièvre (1 fois),
- un tableau d'encéphalopathie (1 fois).

3) Examen clinique

- une hépatomégalie est notée chez tous les malades (7 cas sur 7) ,
- une splénomégalie est retrouvée (2 fois),
- des angiomes stellaires (5 fois),
- une ascite (2 fois),
- des oedèmes des membres inférieurs (2 fois).

La gastroscopie pratiquée 6 fois sur 7 montre dans la moitié des cas des varices oesophagiennes. 2 patients présenteront des hémorragies digestives.

C) BIOLOGIE

- les SGOT sont augmentées 4 fois sur 7 et varient de 22 à 140 UI/l (moy.=61) ;
- les SGPT sont toujours moins élevées que les SGOT. Augmentées 3 fois sur 7 elles varient de 10 à 46 UI/l (moy.=27) ;
- les PA varient de 155 à 700 UI/l (moy.=331) ;

- les γ GT sont toujours augmentées de 85 à 195 UI/l (moy.=133) ;
- les γ g augmentées 6 fois sur 7 varient de 8,2 à 37,9 g/l (moy.=24,5) ;
- la bilirubine est augmentée 3 fois sur 7 ;
- l'albumine est toujours abaissée ;
- le TP est inférieur à 60 % dans 3 cas ;
- il n'y a jamais de neutropénie ;
- le VGM varie de 92 à 119 (moy.=103) ;
- les plaquettes sont inférieures à $100 \times 10^9/l$ dans 3 cas
- les CIC sont positifs 6 fois sur 7 ;
- les ACAN retrouvés positifs chez 2 patients sur 7 à des taux de 1/256 et 1/4096 ;
- les AML sont positifs 3 fois sur 7 à des taux inférieurs à 100.

D) EVOLUTION

Depuis la date du diagnostic, les malades ont été suivis de 3 à 60 mois. 4 patients sont décédés :

- 1 au bout de 3 mois par hépatome ,
- 1 au bout de 6 mois dans un tableau d'encéphalopathie ,
- 2 par hémorragie digestive au bout de 6 à 60 mois.

2 patients n'ont pas eu de complication avec un recul de 6 à 13 mois.

Le dernier malade est suivi depuis 2 ans et a présenté une poussée ictérique régressive.

CHAPITRE IV

ANALYSE DES RESULTATS

I - APPORT DE LA SEROLOGIE ET DE L'IMMUNO-HISTOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DES HEPATITES CHRONIQUES

A - SPECIFICITE DE LA SEROLOGIE NANB

La spécificité de la réaction sérologique que nous avons utilisée peut être affirmée par l'absence de détection chez le sujet sain et par le résultat des études codées qui ont été faites dans les hépatites aiguës A, B, et NANB (475)

Cependant la fréquence des marqueurs NANB , apparemment élevée dans les cirrhoses éthyliques (tableau 19) est surprenante : 9 patients sur 38 (24%) ont un marqueur du virus NANB. Par contre dans cette série, aucun patient n'a de l'Ag HBs mais 24% ont de l'anti-HBs et 29% de l'anti-HBc.

Plusieurs explications sont possibles :

1) Tous nos patients atteints de cirrhose éthylique ont eu une laparoscopie avec PBH. Dans plusieurs cas ces examens ont été réalisés sous injection de PPSB. Par ailleurs 4 des 9 patients ayant des marqueurs du virus NANB ont reçu des transfusions.

Une surinfection parentérale par le virus NANB est donc possible.

2) Si chez tous ces sujets l'éthylisme est avoué, on ne peut affirmer la seule responsabilité de l'alcool dans la génèse de la cirrhose et bon nombre de cirrhoses classées éthyliques peuvent correspondre à une étiologie mixte éthylique et post hépatitique.

Plus troublante est la constation de marqueurs NANB chez les patients présentant une cholestase par lithiase cholédocienne (tableau 18)

4 sujets sur 35 (11,4%) ont en effet un Ag NANB sérique alors qu'aucun patient ne présente de l'Ag HBs.

Un de ces sujets présente une anémie hémolytique et l'étiologie post-transfusionnelle semble probable dans ce cas. Dans les 3 autres cas on pourrait être tenté de mettre en doute la spécificité de la sérologie. Cependant :

1) L'Ag détecté ne semble pas correspondre à un antigène hépatocytaire (489, 103) car dans les 3 cas la cholestase est modérée.

2) L'association d'une lithiase de la voie biliaire à une hépatite sous jacente favorisant la cholestase peut être éventuellement discutée.

Enfin dans tous les cas il ne faut pas sous estimer la fréquence des porteurs sains comme en témoigne les études post-transfusionnelles.

B - SEROLOGIE ET HISTOLOGIE

La recherche systématique de l'Ag et de l'AC NANB a été positive dans 43 cas sur 74 (58,1%) ; soit 24 Ag (32,4%) et 19 AC (25,7%).

Nous trouvons de l'Ag NANB dans 55,6% des HCP HBs négatives alors que l'Ag n'est présent que dans 16,7% des HCA. Cette situation est comparable à celle rencontrée dans les hépatites chroniques à VHB où l'Ag a un titre inversement proportionnel à la gravité de l'atteinte hépatique (373). Dans les formes évolutives, l'Ag HBs est souvent non détectable car masqué par des CIC (95, 227) ou circulant à un taux trop faible (197).

Au total malgré une méthode de détection peu sensible :

- 77,8% des HCP,
- 44,4% des HCA
- 65% des cirrhoses cryptogénétiques,

négatives pour l'Ag HBs peuvent être sérologiquement rapportées à une infection par le virus NANB.

C - VALEURS RESPECTIVES DE L'Ag ET DE L' AC NANB

Dans les hépatites chronique dues au VHB, l'Ag e est souvent retrouvé dans le sérum (352), sa présence étant un critère d'évolutivité (318, 420, 358, 390). L'AC e peut également être détecté dans les HC (216, 382, 381, 204, 308, 391, 73), sa présence reflète souvent la fin de la réplication virale complète et la disparition de la fluorescence nucléaire de l'HbC.

L'AC anti-NANB (équivalent de l'anti-e) ne paraît pas être associé à une diminution de l'évolutivité. Dans 11 cas sur 19, malgré la présence d'AC dans le sérum, l'Ag NANB est détectable en IF dans le noyau des hépatocytes.

On ne peut donc pas accorder la même valeur pronostic favorable à l'AC NANB qu'à l'anti-e.

D - SIGNIFICATION DES MARQUEURS DU VHB DANS LES HEPATITES NANB

1) Dans le sérum

- Chez 7 malades ayant de l'anti HBc isolé (sans Ag ou AC HBs) nous trouvons 5 fois des marqueurs du virus NANB (71,4%).

- Chez 16 malades ayant simultanément de l'anti HBc et de l'anti HBs nous trouvons 11 fois des marqueurs du virus NANB (68,8%).

Dans notre série, la fréquence des marqueurs sériques du virus NANB n'est pas significativement différente dans le groupe ayant de l'anti-HBc (69,6%) et celui n'ayant aucun marqueur sérique du VHB (53,1%).

L'anti HBc, en l'absence d'Ag HBs est considéré comme un marqueur spécifique des infections évolutives à VHB. La transfusion de sang anti-HBc positif peut entraîner l'apparition d'Ag HBs chez le receveur (200). Il est souvent retrouvé dans les infections chroniques à un titre proportionnel à l'atteinte hépatique (63, 245, 197, 234).

Dans sa thèse, CHOSSEGROS (73) le premier signale que la détection d'anti HBc isolé peut faire évoquer la possibilité d'une infection par le virus NANB. Dans sa série, 9 patients sur 11 ayant de l'anti HBc isolé dans le sérum (81,8%) ont un marqueur sérique NANB. Deux explications sont possibles :

1) l'existence d'une structure antigénique commune à l'Ag HBc et au virus NANB

2) La coexistence des deux infections virales chez des sujets exposés.

La fréquence du NANB dans les sérums positifs pour l'anti-HBc associé à de l'anti HBs (68% dans notre série, 40% dans celle de CHOSSEGROS) peut être interprétée de la même manière.

Dans ces cas, la recherche couplée des Ag du VHB et NANB dans le foie prend toute sa valeur.

2) Dans le foie

Si l'Ag HBs cytoplasmique et membranaire est présent dans 75 à 100% des HC à VHB (21, 72, 111) l'existence d'Ag HBs cytoplasmique isolé se voit surtout chez le porteur sain .

Chez nos 74 patients n'ayant pas d'Ag HBs sérique détectable nous trouvons :

- 3 fois de l'Ag HBs cytoplasmique associé à de l'anti-HBc nucléaire (3 cirrhoses). IL existe dans 2 de ces 3 cas de L'Ag NANB sérique.

- 4 fois de l'Ag HBs membranaire associé à de l'Ag HBc (3 HCA, 1 HCP). Il existe dans 2 cas de l'AC NANB et dans 1 cas de l'Ag.

- 2 fois de l'Ag HBs membranaire isolé (1 HCP, 1 HCA). Dans 1 cas on note de l'AC NANB.

- Dans 1 cas de cirrhose, de l'Ag HBs isolé est associé à de l'AC NANB.

- Enfin dans 1 cas d'HCP il existe à la fois de l'Ag HBs membranaire et cytoplasmique et de l'Ag HBc nucléaire associé à de l'Ag NANB.

Ces cas peuvent correspondre à des infections doubles, simultanées des deux virus B et NANB. Tous ces patients ont pour cette raison été exclus des hépatites chroniques NANB.

L'Ag HBc nucléaire est généralement retrouvé dans les hépatites chroniques à VHB (42, 375, 487) mais il peut être aussi présent bien que rarement et en faible quantité chez le porteur sain (240, 184, 303, 69).

Nous trouvons de l'Ag HBc isolé chez 13 de nos 74 patients. 5 fois il existe de l'Ag NANB sérique, 4 fois de l'AC. La fluorescence est toujours faible sauf dans 2 cas dont un avec AC NANB. Par contre lorsqu'il existe de l'Ag HBs hépatique associé la fluorescence est importante 5 fois sur 7.

Au total :

- En cas d'anti-HBc dans le sérum (tableau 30), si l'on détecte un marqueur sérique NANB dans 69,6% des cas et un Ag hépatique dans 47,8% des cas, seulement 26,1% des cas peuvent être considérés avec certitude comme associés au virus NANB. En schématisant, on peut dire que dans ce groupe $1/4$ des cas sont NANB, $1/4$ des cas sont B et $1/2$ des cas ne peuvent être classés avec certitude.

- En l'absence de tout marqueur sérique du virus B (tableau 31) on détecte un marqueur sérique ou hépatique du virus NANB dans 53,1% des cas. 65,3% de ces hépatites peuvent être considérées avec certitude comme associées au virus NANB, et 4,1% seulement au virus B. Quant aux patients n'ayant aucun marqueur viral leur affection peut être due à un virus NANB car notre sérologie est peu sensible et ne détecte qu'un seul type de virus NANB.

Le développement d'une sérologie plus sensible permettra une meilleure classification.

E - CONCLUSIONS

Si l'on considère notre groupe d'HC et de cirrhoses cryptogénétiques toutes dépourvues d'Ag HBs circulant :

- a) - 77,8% des HCP
 - 44,4% des HCA
 - 65% des cirrhoses

ont un marqueur sérique du virus NANB.

Tableau 30
 Etude sérologique et immuno-histologique des hépatites chroniques
 HBs négatives ayant de l'anti HBc sérique

	HCP	HCA	Cirrhoses	Total
Anti-HBc	8	7	8	23
seul	1	5	1	7
+ anti-HBs	7	2	7	16
NANB sérique	5	5	6	16 69,6%
Ag	4	2	2	8
AC	1	3	4	8
- NANB Foie	4	3	4	11 47,8%
HBs et/ou HBc hépatique	3	6	3	12 52,2%
NANB probable	2	2	2	6 26,1%
B ou NANB (inclassable)	4	4	4	12 52,2%
B probable	2	1	2	5 21,7%

Tableau 31
Etude sérologique et immuno-histologique des hépatites chroniques
n'ayant aucun marqueur sérique du VHB

	HCP	HCA	Cirrhoses	Total
Nombre	10	28	11	49
NANB sérique	9	11	6	26 53,1%
Ag	6	4	5	15
AC	3	7	1	11
NANB Foie	7	14	5	26 53,1%
HBs et/ou HBc hépatique	2	4	5	11 22,4%
NANB probable	9	18	5	32 65,3%
B ou NANB (inclassable)	1	2	2	5 10,2%
B probable	0	0	2	2 4,1%
Aucun marqueur	0	8	2	10 20,4%

b) L'Ag NANB est significativement plus fréquent dans les HCP que dans les HCA.

c) L'étude sérologique et immuno-histologique de tous les marqueurs des virus B et NANB montre que :

- 61,1% des HCP
- 55,5% des HCA
- 35% des cirrhoses

sont rattachées avec certitude au virus NANB

d) En l'absence d'Ag NANB, l'AC NANB est le témoin d'une hépatite chronique NANB certaine dans 42,1% des cas.

e) La fréquence des marqueurs NANB est la même qu'il existe ou non de l'anti HBc (en l'absence d'Ag HBs sérique), 26,1% des hépatites ayant de l'anti-HBc pouvant être classées comme NANB.

Le virus NANB révélé par les méthodes sérologiques et immuno-histologiques décrites, paraît donc responsable d'un grand nombre d'hépatopathies chroniques ou de cirrhoses, dans notre région. Cette fréquence est au moins égale et probablement supérieure à celle du virus B.

II - CARACTERISTIQUES DES HEPATITES CHRONIQUES NANB

A - EPIDEMIOLOGIE

1) Age et sexe

L'age moyen de nos HCP (36 ans) est voisin de celui des HCP dues au virus B (31 ans) (297). La moyenne d'age plus élevée des HCA (46 ans) est conforme aux données classiques (370).

La prépondérance masculine des HC à virus B est signalée par la plupart des auteurs (373, 117, 407) et s'explique par une plus grande exposition du sexe masculin. Dans notre série nous trouvons une discrète prépondérance féminine (52%) contrairement à BERMAN et coll (38) et RAKELA et coll (365). Mais classiquement les hépatites chroniques HBs négatives sont plus fréquentes chez la femme (186, 404, 407).

2) Porte d'entrée

Comme pour RAKELA et coll (365), et MATHIESEN et coll (282) la fréquence des hépatites post-transfusionnelles est voisine de 30%.

Nous ne trouvons qu'un seul cas de transmission chez un drogué contrairement aux données de la littérature (321, 64, 250) mais ceci s'explique par le recrutement de nos malades et la fréquence moindre de la toxicomanie dans nos régions.

3 modes de transmissions peu classiques méritent d'être recherchés :

- L'acupuncture mise en cause chez un de nos patients a été également incriminée dans la transmission d'hépatites B (6, 233)

- les extractions dentaires chez 3 patients sur 31 (10%) peuvent représenter une porte d'entrée du virus NANB comme cela est signalé pour le virus B (473, 207)

- Tout comme NORKRANS et coll (321) nous signalons un cas possible de transmission par tatouages.

Une HCA a été découverte chez un nourrisson de 3 mois et de l'Ag NANB retrouvé chez la mère. Il existe donc un risque de transmission mère - enfant comme pour le virus B (30, 301, 327) favorisée par l'immaturation des macrophages à la période néonatale (5, 316).

Comme la plupart des auteurs nous n'avons pas observé de rôle patent des transmissions intra-familiales sauf dans 1 cas. Ce type de contamination a été évoqué par VILLAREJOS (465).

La fréquence des formes où la transmission apparaît inconnue (33,3%) est conforme aux données de la littérature.

Plusieurs virus NANB semblent exister. L'Ag que nous avons décrit paraît spécifique d'un virus voisin du virus B ce que confirme les données épidémiologiques.

B - CLINIQUE

Il est important de rappeler que la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature se heurte à deux types de difficultés :

- 1) La plupart des études consacrées aux hépatites chroniques ont englobées à la fois des hépatites chroniques positives et négatives pour l'Ag HBs (370)
- 2) Les rares études consacrées aux hépatites chroniques NANB ne reposent sur aucun critère sérologique spécifique.

1) HCP

- une hépatite aiguë ictérique est retrouvée dans 4 cas sur 11 (36%). Ces chiffres sont voisins de ceux signalés dans les HCP à virus B (40%) (373).
- nous retrouvons des signes fonctionnels chez 73% de nos patients. Si la symptomatologie est modérée, elle semble plus fréquente que dans les HCP dues au virus B (297).
- Une hépatomégalie est perçue chez 55% de nos malades contrairement à BERMAN et coll (38) qui ne la signalent que dans un cas sur 12. Dans les HCP à virus B l'hépatomégalie varie suivant les auteurs de 16% (297) à 53% (343).
- La fréquence des signes systémiques est faible dans la plupart des HCP à VHB (407). Dans notre série si nous en retrouvons dans 6 cas sur 11 (65%) ceux-ci ne sont en fait associés que dans un seul cas à la présence de CIC.

2) HCA

- La fréquence des débuts asymptomatiques est plus élevée dans les HCA que dans les HCP NANB, ce qui semble confirmer le plus mauvais pronostic des formes asymptomatiques (255).
- Les signes cliniques sont voisins de ceux des HCA à virus B (370) mais ils sont plus marqués dans notre série que dans celle de BERMAN et coll (38).
- La fréquence des signes systémiques est plus basse (25%) que dans nos HCP ce qui est contraire aux données classiques (370), mais des CIC sont détectés dans 5 cas sur 5.

C - BIOLOGIE

1) Les Transaminases

- Elles sont augmentées dans 90% des HCP et HCA NANB. Si l'on tient compte de la valeur la plus basse au cours de l'évolution il n'y a pas de différence entre les HC B et NANB. Par contre le pic d'activité est significativement plus élevé ($p < 0,001$) dans les hépatites chroniques NANB.

Ces résultats sont différents de ceux rapportés dans la littérature où l'on décrit une cytolyse modérée (1, 152). Cette différence s'explique peut-être par le caractère fluctuant de cette cytolyse (38, 253).

- Dans nos HCP les SGPT sont toujours supérieures aux SGOT ce qui est classique (370, 297), mais cette différence ne se retrouve pas au niveau des HCA contrairement à ce qui a été publié pour le VHB (76) ou NANB (138, 320, 127).

- Les SGPT sont plus élevées en présence d'Ag NANB qu'en présence d'AC mais cette constatation isolée ne permet aucune conclusion.

2)- Les Phosphatases alcalines

Elles sont augmentées dans 40% de nos HCP et 60% de nos HCA. Elles sont significativement plus élevées que dans les HC à VHB ($p < 0,001$) confirmant une note plus cholestatique.

Dans les HCP dues au VHB, l'augmentation des PA semble exceptionnelle (297).

3) - Les γ GT

Elles sont 5 fois plus élevées dans les HCP et 2 fois plus élevées dans les HCA dues au virus NANB que dans celles dues au VHB. Cette augmentation importante a été signalée par AACH et coll (2) dans les HCA NANB.

Dans les HC dues au virus B l'élévation des γ GT peut être

forte dans les HCA (34) mais n'est pas notée dans les HCP (159, 470).

4) - Gamma-globulines

Elles sont augmentées dans 90% de nos HCP alors que cette augmentation n'est retrouvée que dans 5% des HCP B (297).

Dans les HCA les γ g sont curieusement moins souvent augmentées que dans nos HCP (60%) mais à des valeurs plus élevées, cependant plus basses que dans les HCA B.

5) - Neutropénie

La lymphomonocytose est classiquement plus fréquente dans les HCA HBs négatives (435). Dans notre série, la neutropénie ($GB < 2 \times 10^9/l$) est notée dans 27% des HCP et 30% des HCA. Elle n'est pas en rapport avec la présence de CIC et l'on peut discuter une toxicité directe du virus ou une origine auto-immune par anticorps anti-neutrophiles (56).

6) - Ig M

Dans les infections à VHB, l'élévation isolée des Ig G est caractéristique des HCP (395, 342), jamais associé à une augmentation des Ig M comme dans les HCA (33, 342, 410, 415, 395).

Dans les infections dues au virus NANB le taux des Ig M est très variable (219, 321, 465). Nous les trouvons augmentées dans 3 cas sur 31 (10%).

7) - CIC

Nous trouvons des CIC dans 20% des HCP NANB et 67% des HCA ce qui est conforme aux résultats publiés avec les HC B (73, 433, 454)

et NANB (116).

- La présence de CIC explique les manifestations " systémiques " dans 5 cas d'HCA et 1 cas d'HCP. On retrouve les mêmes types de manifestations décrites avec le virus B :

- purpura (460)
- urticaire (115)
- arthralgies (10)
- GNA (59, 82, 429)

D - HISTOLOGIE

- Dans notre étude les lésions les plus fréquentes sont celles d'une HCA avec cirrhose (12 cas) alors que des lésions d'HCA isolée sont notées dans 8 cas et des lésions d' HCP dans 11 cas. KNOELL et coll (232) et BERMAN et coll (38) retrouvent cette prédominance de l'HCA tandis que NORKRANS et coll (322) et RAKELA et coll (365) trouvent une fréquence plus grande de l'HCP. Contrairement à notre série l'HCA avec signes de cirrhose semble rare, RAKELA en rapportant une observation.

- Comme la plupart des auteurs, nous trouvons des lésions identiques à celles rencontrées dans les hépatites chroniques à VHB (239).

- La nécrose parcellaire (pièce meal necrosis) est l'élément prédominant de nos HCA mais tout comme BERMAN et coll (38) nous ne notons jamais de nécrose sévère avec bridging necrosis.

- Dans les HCP nous trouvons une fibrose modérée, non disséquante dans 7 cas sur 11 (64%), contrairement aux données classiques. Bien que non classique dans les HCP nous retrouvons une stéatose chez 2 patients. Nos critères de sélections éliminant l'éthylisme ou une toxicité médicamenteuse, cette stéatose peut être rapportée à l'action toxique du virus comme cela a déjà été supposé pour d'autres virus (124) bien qu'une

association fortuite par l'action d'autres facteurs (nutritionnels, diabète, obésité).

Il faut cependant retenir que la fibrose périportale et la stéatose paraissent particulières aux hépatites NANB (communication personnelle).

- La cholestase n'est pas très fréquente dans les HCA et représente 2 à 12% des cas (370, 493, 498). Dans nos HCA la fréquence des signes histologiques de cholestase est de 20% (5 cas sur 20). Dans 4 cas cette cholestase s'accompagne de signes histologiques de cirrhose et l'obstruction du flux biliaire par la fibrose ou les nodules peut être évoquée (493). Par contre nous ne trouvons pas d'anomalie de l'épithélium des canaux biliaires noté dans 35 à 40% des cas par POULSEN et CHRISTOFFERSEN (348).

- L'évolution histologique de nos HCA a été favorable dans 3 cas sur 4 (tous traités) en l'absence de cirrhose associée. Dans un cas on note une simple fibrose séquellaire et des lésions d'HCP dans les 2 autres cas. Une telle évolution peut se rencontrer dans les HCA à VHB (23, 470) avec une fréquence comparable (412).

En cas d'HCA avec cirrhose, l'évolution a été favorable 3 fois sur 8 (tous les malades ont été traités). Dans 1 cas on note l'existence d'une cirrhose inactive, par contre chez 2 patients la guérison apparente peut paraître surprenante mais s'explique par la répartition inhomogène des lésions et la mauvaise représentativité d'un simple prélèvement par rapport à l'ensemble du parenchyme hépatique (55).

E - EVOLUTION

1) - L'évolution clinique et biologique n'a été favorable que dans seulement 64% des HCP. 50% des HCA (toutes les HCA ont été traitées) ont été améliorées ou stabilisées

2) - Nous n'avons pas constaté de guérison histologique

de nos HCP contrairement à ce que l'on rencontre dans les HCP dues au virus B (339, 417, 430, 407, 343) mais la PBH n'a été vérifiée que chez 2 malades.

3) - Par contre en cas d'HCA, l'évolution est plus favorable dans les formes sans cirrhose ce qui incite à traiter ces formes rapidement avant que la cirrhose ne se constitue.

L'influence du traitement est difficile à juger puisque tous les malades porteurs d'une HCA ont été traités.

Si on s'en réfère aux derniers résultats publiés par le Royal Free Hospital (299) la survie à 10 ans atteint 63% des HCA HBs négatives dans le groupe traité contre 27% dans le groupe témoin non traité ($p = 0,03$). La présence d'auto-anticorps, de cirrhose, et le taux des transaminases n'influençant pas la survie.

III - HEPATITES CHRONIQUES NANB ET CHOLESTASE

La cholestase apparait comme une caractéristique essentielle des hépatites chroniques NANB. 18 malades sur 31 (58%) ont des signes cliniques, biologiques ou histologique de cholestase, à savoir :

- 4 un prurit
- 6 des signes histologiques de cholestases
- 18 un taux de phosphatases alcalines augmenté, supérieur à 300 UI/l.

Le taux des phosphatases alcalines est significativement plus élevé que dans le groupe témoin des hépatites chroniques B (p 0,01) 9 patients sur 31 cas d'hépatite chronique NANB ont des PA 700 UI/l alors que cette valeur n'est atteinte par aucune hépatite B.

L'élévation des GT est généralement parallèle à celle des phosphatases.

Chez 2 patients, les Ig M sont augmentées alors qu'elles sont toujours normales chez les patients sans cholestase.

Un seul malade a des anticorps anti-mitochondries positifs au 1/100.

Histologiquement, une stase intracytoplasmique ou dans les canaux biliaires est notée chez 6 patients mais des lésions des canaux biliaires ne sont pas notées. Il existe souvent des signes de cirrhose associée (4 fois sur 5 HCA).

L'évolution sous traitement semble moins favorable que dans les formes non cholestatiques.

Les hépatites virales peuvent s'accompagner de signes histologiques de cholestase (106) et sa présence dans les HCA a été bien étudiée par SHOUVAL et coll. (405, 406). Ces auteurs notent également une fréquente augmentation des Ig M, la résistance au traitement et le pronostic plus péjoratif de ces formes.

L'Ag HBs n'est jamais retrouvé dans les 6 cas décrits par COOKSLEY et coll. (492) et n'est présent que chez un des 5 patients de GEUBEL et coll. (495).

Si le VHB peut être responsable d'hépatites chroniques cholestatiques actives (405, 406) nous pensons que dans nos régions les HCA s'accompagnant d'une importante cholestase sont l'apanage du virus NANB.

La découverte dans les HCA d'anticorps anti-mitochondries (497, 499) et l'existence de lésions des canaux biliaires (77, 347) peut rendre le diagnostic difficile avec la cirrhose biliaire primitive (CBP) d'autant plus que le test thérapeutique aux corticoides (495) semble peu efficace (97).

Il faut souligner que chez 2 de nos patients, l'histoire clinique et les données biologiques ont évoquées en premier lieu le diagnostic de CBP mais aucun d'entre eux ne présentant de xanthome, d'élévation importante des IG M, d'AC anti-mitochondries à un taux significatif et de lésion histologique formelle, le diagnostic de cirrhose biliaire primitive a été écarté. L'absence d'AML dans la CBP

étant exceptionnelle, si elle existe, et pouvant s'expliquer par des phénomènes de zone méconnus autrefois.

Les limites nosologique de l'HCA cholestatique et de l'hépatite NANB méritent des études ultérieures

IV - AUTO-IMMUNITE ET HEPATITE CHRONIQUE NANB (tableau 32)

- Parmi les 18 HCP HBs négatives que nous avons étudiées :

11 ont des auto-anticorps (9 fois des AML a des taux faibles, 3 fois des ACAN).

10 de ces 11 patient ont un marqueur (sérique ou hépatique) du virus NANB (7 Ag et 3 AC). Un seul patient (porteur d'un AC NANB) a des ACAN supérieurs au 1/256.

- Parmi 36 HCA :

29 ont des auto-anticorps (18 fois des AML, 16 fois des ACAN, 1 fois des AML).

21 de ces 29 patients ont un marqueur du virus NANB (6 Ag sérique, 8 Ag hépatiques, 7 AC).

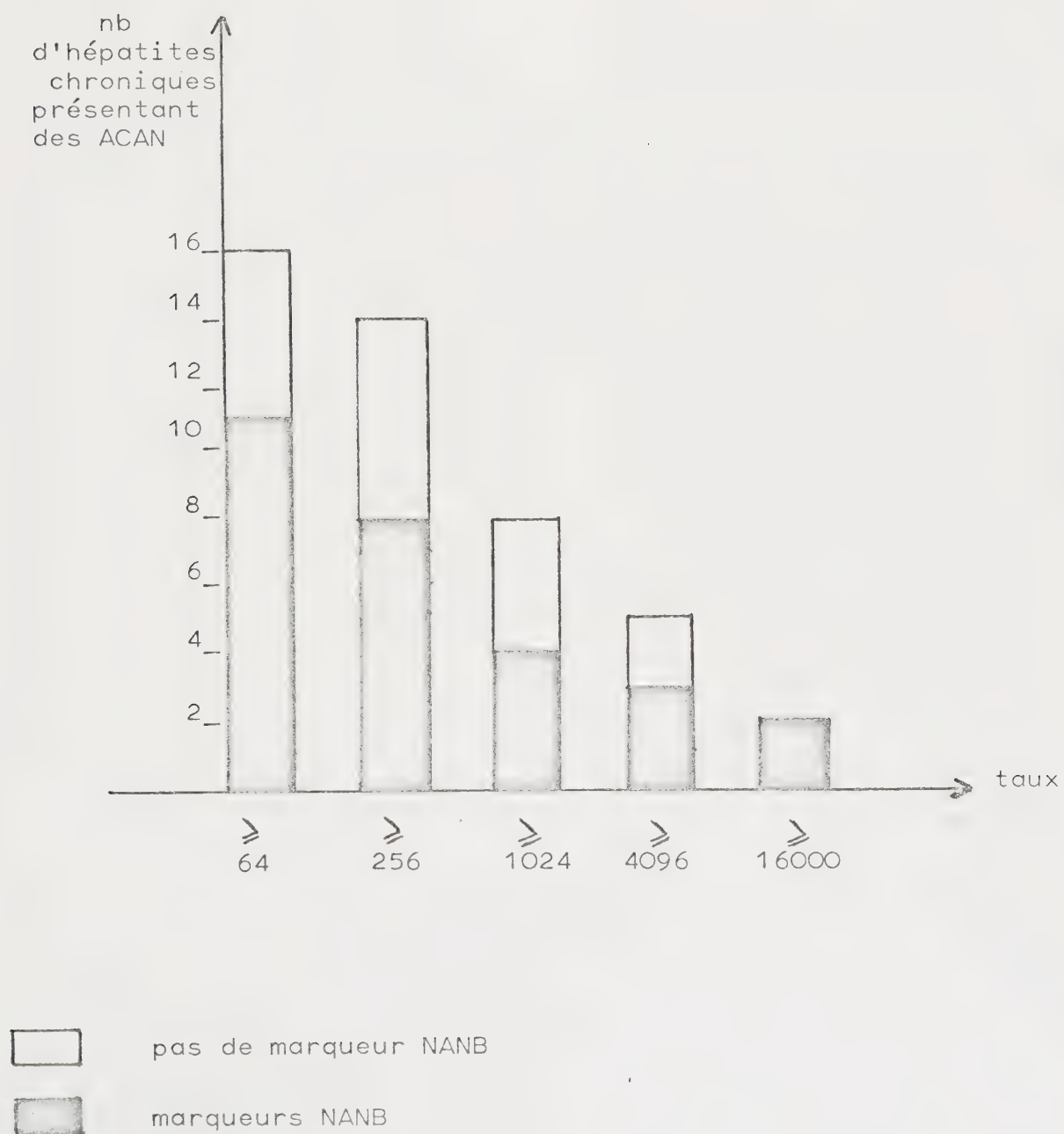
8 patients ont un taux d'ACAN supérieur au 1/256 (5 ont de 1'Ag, 3 de 1'AC)

Le patient ayant des AMC (1/800) a de 1'AC NANB.

Si le virus B a été impliqué dans le déclenchement d'hépatites chroniques auto-immunes (125,490), la plupart des malades porteurs d'une HCA avec des taux élevés d'Auto-anticorps se différencient nettement des HCA dues au virus B (186, 22, 40). Il semblerait logique de penser qu'auto-immunité et hépatite NANB allaient s'opposer comme le montraient nos premières recherches dans les hépatites post-transfusionnelles.

Comment expliquer la fréquence des marqueurs du virus NANB dans les hépatites chroniques supposées auto-immunes par l'absence d'Ag HBs circulant et l'existence d'un taux élevé d'auto-AC ? Dans les hépatites supposées auto-immunes il est difficile d'expliquer le déclenchement initiale de l'autoimmunité. Il est tentant de postuler avec EDDLESTONE (125) qu'un néoantigène de membrane induit par le virus puisse susciter l'activation par des lymphocytes T stimulés par

Tableau 32
Marqueurs du virus NANB et auto-immunité



le virus des lymphocytes B auto-réactifs normalement inhibés par les T supprimeurs.

Deux éléments nous font défaut pour étudier plus avant le rapport entre hépatite chronique NANB et auto-immunité :

- la recherche des antigènes d'histocompatibilité
- la recherche d'auto anticorps contre la membrane hépatocytaire (LMA) (296) qui sont les seuls stigmates d'auto-immunité spécifiques du foie.

Les liens possibles entre l'infection par le virus NANB et l'apparition d'auto-anticorps doivent faire l'objet de travaux complémentaires.

V - NOSOLOGIE DES CIRRHOSES CRYPTOGENIQUES

L'étude sérologique et immuno-histologique de 20 cirrhoses dépourvues d'Ag HBs circulant et classées comme cryptogéniques permet de rapporter :

- 7 cas au virus NANB (35%)
- 4 cas au virus B (20%)
- Parmi les 9 cas restants 7 ayant à la fois des marqueurs B et NANB ne peuvent être classés mais sont probablement post-hépatitiques. 2 seulement n'ont aucun marqueur viral (10%). Etant donné la faible sensibilité de notre réaction sérologique par rapport au DRI on est tenté de penser qu'avec une méthode plus sensible la plupart des cirrhoses de cette série seraient post-hépatitiques.
On peut objecter que la fréquence des marqueurs viraux peut s'expliquer en partie par la plus grande exposition de ces patients aux transfusions et aux injections de produits dérivés du sang. Cependant si l'on compare 2 groupes de patients soumis à la même exposition :
 - 13 sur 20 cirrhoses supposées cryptogénétiques (66%) ont un marqueur sérique NANB. alors que
 - 9 sur 38 cirrhoses présumées éthyliques (23,7%) en ont un.

La fréquence des marqueurs NANB est significativement plus grande ($p < 0,01$) dans le groupe des cirrhoses cryptogénétiques.

Ceci confirme qu'une proportion notable des cirrhoses cryptogénétiques est due en fait au virus NANB.

C O N C L U S I O N S

C O N C L U S I O N S

Les marqueurs sériques et hépatiques du virus NANB ont été étudiés dans 54 hépatites chroniques (18 HCP, 36 HCA) et 20 cirrhoses cryptogénétiques, tous sans Ag HBs circulant.

14 HCP (78%), 16 HCA (44%), 13 cirrhoses (65%) étaient sérologiquement positives pour l'Ag ou l'AC NANB.

Sur 31 cas séronégatifs, l'Ag NANB fut détecté 14 fois en immunofluorescence.

Seule l'étude de tous les marqueurs sériques et hépatiques des virus B et NANB permet d'individualiser les hépatites chroniques NANB. La responsabilité de ce virus peut ainsi être évoquée dans 61% des HCP, 56% des HCA et 35% des cirrhoses de notre série.

La positivité de l'anti HBc n'influence pas la détection des marqueurs du virus NANB ce qui est compatible avec l'existence d'une réactivité croisée entre les antigènes nucléocapsidiques des 2 virus.

Une contamination parentérale a été soupçonnée chez 58% des patients.

Les hépatopathies chroniques NANB diffèrent

peu des formes dues au VHB mais la fièvre, les douleurs abdominales, la cholestase sont particulièrement fréquentes.

Sur le plan biologique, les valeurs des transaminases, des phosphatases alcalines et des γ GT sont significativement plus élevées que dans les infections à VHB. Une neutropénie fut notée dans 30% des cas et des auto-anticorps (anti nucléaires et/ou anti muscles lisses) retrouvés chez 29 patients sur 38 (76%).

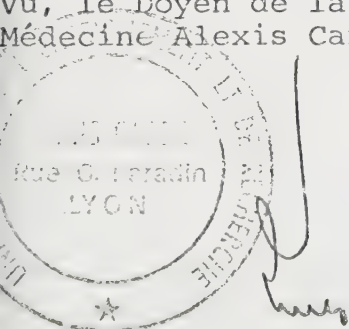
Des poussées ictériques évolutives furent observées dans 50% des HCA. Tous les sujets présentant une hépatopathie active ont été corticothérapés, la moitié d'entre eux furent améliorés.

Bien que proches des infections à virus B par leur fréquence et leur épidémiologie, les hépatites chroniques et les cirrhoses NANB s'en distinguent volontiers par leur biologie et leur modalité évolutive.

En cas d'hépatite chronique sans Ag HBs circulant, les connaissances actuelles ne permettent de distinguer les virus en cause que dans 2/3 des cas.

Le Président de la Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine Alexis Carrel,

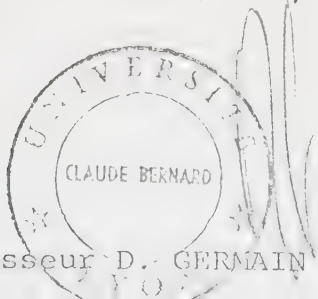


Professeur R. MORNEX

Vu et Permis d'Imprimer

LYON, le 13 JUIN 1980

Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,



Professeur D. GERMAIN

CHAPITRE V

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AACH,R.D., SHIELDS,H.M., LANDER,J.J., PERRILLO,R.P., ZUCKERMAN,G.R.
Clinical conference : post transfusion hepatitis leading to chronic
hepatitis.
Gastroenterology, 1978, 75, 732-741.
- 2 - AACH,R.D., LANDER,J.J., SHERMAN, L.A., MULLER,W.V., KAHN,R.A.,
FITNICK,G.L., HOLLINGER,B.F., WERCK,J., SZMUNESS,W., STEVENS,C.E.,
KELLER,A., WEINER,J.M., MOSLEY,J.W.
Transfusion transmitted viruses : interim analysis of hepatitis among
transfused and non-transfused patients.
In : Viral Hepatitis, Vyas,G.N.,Cohen, S.N., Schmid,R. Eds.
Franklin Institute Press. Philadelphia, 1978, 3383-3396.
- 3 - ACUTE AND CHRONIC HEPATITIS
Review by an International group.
Lancet, 1977, II, 914-919.
- 4 - ALBERTI,A., REALDI,G., TREMOLADA,F.
HBs antigen on liver cell surface in viral hepatitis.
Lancet, 1975, I, 346.
- 5 - ALDERSHVILLE,J., DIETRICHSON,O., HARDT,F., NIELSEN, J.O., SKINKOS,P.
Humoral and cell mediated immunity to hepatitis B virus antigen in acute
and chronic liver disease.
Scand.J.Gastroenterol.,1977, 12, 917-922.
- 6 - ALEXANDER,P., FAIRLEY,G.H., SMITHERS,D.W.
Repeated acupuncture and serum hepatitis.
Brit.Med.J., 1974, 3, 466.
- 7 - ALMEIDA,J.D., RUBINSTEIN,D., SCOTT,E.J.
New antigen-antibody system in Australia antigen positive hepatitis.
Lancet, 1971, II, 1225-1227.
- 8 - ALMEIDA,J.D., DEINHART,F., HOLMES,A.W., PETERSON,D.A., WOLFE,L.,
ZUCKERMAN,A.I.
Morphology of the G.B. hepatitis agent.
Nature, 1976, 261, 608-609.
- 9 - ALMEIDA, BERNARDO,D., BARKER,H., LEVENE,G., LANDELLS,J.W.
Structural and functional abnormalities of the liver in psoriasis
before and during method methotrexate therapy.
Brit.J.Dermatol., 1972, 87, 623-631.

- 10 - ALPERT,E., ISSELBACHER,K., SCHURP.
The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis,
complement component studies.
N. Eng.J.Med., 1971, 285,185.

- 11 - ALTER,H.J., HOLLAND,P.V., PURCELL,R.H., LANDER,J.J., FEINSTONE,S.M.,
MARROW,A.G., SCHMIDT,P.J.
Post transfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis B
antigen positive donnors.
Ann.Intern.Med., 1972, 77, 691-699.

- 12 - ALTER,H.J.,PURCELL,R.H., HOLLAND,P.V.,FEINSTONE,S.M., MORROW,A.G.
MORITSUGU,Y.
Clinical and serological analysis of transfusion associated hepatitis.
Lancet, 1975,II, 838-841.

- 13 - ALTER,H.J., HOLLAND,P.V., PURCELL,R.H.
The emerging pattern of post transfusion hepatitis.
Am.J.Med.Sci., 1975, 270, 329-334.

- 14 - ALTER,H.J., PURCELL,R.H., FEINSTONE,S.M., HOLLAND,P.V., MORROW,A.G.
Non A - Non B hepatitis : a review and interim report of an angoin
prospective study.
In : Viral Hepatitis, VYAS,G.N., COHEN,S.N., SCHMID,R. Eds.
Franklin Institute Press. Philadelphia, 1978, 359-369.

- 15 - ALTER,H.J., PURCELL, R.H., HOLLAND,P.V., POPPER,H.
Transmissible agent in " non-A, non-B hepatitis".
Lancet, 1978, I, 459-463.

- 16 - ALTHOUSE,R.
Cyclophosphamide in chronic active hepatitis.
B.Med.J., 1979, 1, 1630

- 17 - ANDRE,A.
Rôle des virus de l'hépatite dans l'éthiopathogénie de la périartérite
noueuse.
Thèse Médecine, LYON , 1980.

- 18 - ARASU, T.S., WYLLIE, R., HATCH, T.F., FITZGERALD, J.F.
Management of chronic aggressive hepatitis in children and adolescents.
J. Pediat., 1979, 95, 514-522.

- 19 - ARLAND, MILEO DOR MONGIN
L'infection à cytomégalo-virus chez l'adulte.
Sem. Hôp. Paris, 1977, 1443-1444.

- 20 - ARMENGAUD, M.
Les hépatites à virus qui ne sont pas dues aux virus de l'hépatite.
Rev. Prat., 1978, 28, 1955-1967.

- 21 - ARNOLD, W., MEYER ZUM BUSCHENFELDE, K.M., HESS, G., KNOLLE, J.
The diagnostic significance of intrahepatocellular hepatitis-B-surface-antigen (HBs Ag), hepatitis-B-core-antigen (HBc Ag) and IgG for the classification of inflammatory liver diseases.
Klin. Wschr., 1975, 53, 1069-1074.

- 22 - ARNOLD, W., HESS, G., PURCELL, R.H., KAPLAN, P.H., GERIN, J.L., MEYER ZUM BUSCHENFELDE, K.M.
Anti HBc, HBe Ag and DNA polymerase activity in healthy HBs Ag carriers and patients with inflammatory liver diseases.
Klin. Wschr., 1978, 56, 297-303.

- 23 - BAGGENSTOSS, A.H., SOLOWAY, R.D., SUMMERSKILL, W.H.J., ELVEBACK, L.R., SCHOENFIELD, L.J.
Chronic active liver disease. The range of histologic lesions, their response to treatment and evolution.
Hum. Pathol., 1972, 3, 183-198.

- 24 - BANCKROFT, W.H., SNITBAHN, R., SCOTT, R.M., TINGPALAPONG, M., WATSON, W.T., TANTICPARCENYOS, P., KARWACKI, J.J., SRIMARUT, S.
Transmission of hepatitis B to gibbons by exposure to saliva containing hepatitis B surface antigen.
J. Infect. Dis., 1977, 135, 79-85.

- 25 - BARKER, L.F., ALMEIDA, J.D., HOOFNAGLE, J.M., GERETY, R.J., JACKSON, D.J.,
McGRATH, P.P.
Hepatitis B core antigen : immunology an electron microscopy.
J.Virol., 1971, 14, 1552-1558.
- 26 - BARKER, M.H., CAPPS, R.B., ALLEN, F.W.
Chronic hepatitis in mediterranean theater : new clinical syndrome.
J.A.M.A., 1945, 129, 653-659.
- 27 - BARLEY, W.C., TAYLOR, S.L., ASCOMB, H.E., GREENBERG, H.B., ZISKINA, M.M.
Disturbed hepatic function during isoniazid chenoprophylaxis.
Am.Rev.Resp.Dis., 1973, 107, 523-529.
- 28 - BARTOLI, E., HASSARELLI, G., SOLINAS, A., FAEDDA, R., CHIANDUSSI, L.
Acute hepatitis with bridging necrosis due to hy intake
report of a case.
Arch.Intern.Med., 1979, 6, 698.
- 29 - BARTON, J.C., CONRAD, M.E.
Beneficial effects of hepatitis in patients with acute myelogenous
leukemia.
Ann.Intern.Med., 1979, 90, 188-190.
- 30 - BASSENDINE, M.F., CHADWICK, R.G., SALMERON, J., SHIPTON, J., THOMAS, H.C.,
SHIRLOCK, S.
Treatment of HBs Ag positive chronic liver disease with adenine
arabioside.
14th Meeting of the European Association for the study of the liver.
Dusseldorf, 1979, 31.
- 31 - BEAUGRAND, M., CHOUSTERMANN, M., CALLAR, D., CAMILLERI, J.P., PETITE, J.P.,
FERRIER, J.P.
Hépatite au maléate de pertexiline (Pexid^R) évoluant vers la cirrhose
malgré l'arrêt du traitement.
Gastroenterol.Clin.Biol., 1977, 1, 745-750.

- 32 - BEAUGRAND,M., POUPON,R., LEVY,V.G., CALLARD,P., LAGERON,A., LECOMTE,D.
DARNIS,F., FERRIER,J.P.
Lésions hépatiques dues au maléate de pertexiline. Etude clinique,
biologique, histopathologique, ultrastructurale et biochimique de 7 cas.
Gastroenterol.Clin.Biol., 1978, 2, 579-588.
- 33 - BECKER,M.D., SCHEUER,P.J.,BATISTA,A., SHERLOCK,S.
Prognosis of chronic persistent hepatitis.
Lancet, 1970, I, 53-56.
- 34 - BEL,A., TROUYEZ,R., DECHELETTE,P., LENGLET,J.P.
Valeur clinique de la glutamyl-transpeptidase sérique à propos
de 920 dosages.
In : Apport de la détermination de la glutamyl-transpeptidase
à la séméiologie hépatique.
Lab.Boehringer , Mauntein France, S.A., Ed., 1974, 37-47.
- 35 - BERG,N.O., ERIKSSON,S.
Liver disease in adults with antitrypsin deficiency.
N.Engl.J.Med., 1972, 287, 1264-1276.
- 36 - BERGSTRAND,H.
Uber die akute und chronische gelbe leberatrophy.
Georg Thieme, Liepzig, 1930.
- 37 - BERK,P.D., JONES,E.A., PLOTZ,P.H., SEEFF,L.B., WRIGHT,E.C.
Corticosteroid therapy for chronic active hepatitis.
Ann.Intern.Med., 1976, 85, 523-525.
- 38 - BERMAN,M., ALTER,H.J., ISHAK,K.G., PURCELL,R.H., JONES,E.A.
Chronic sequelae of Non-A hepatitis, Non-B hepatitis.
Ann.Intern.Med., 1979, 91, 1-6.
- 39 - BHERTHELOT,P.
Mechanisms and prediction of drug induced liver disease.
Gut, 1973, 14, 332-339.

- 40 - BERTRAND, L., TREPO, C.
Aspects immunologiques des maladies du foie.
In problèmes immunologiques en médecine interne.
Rapport du 29ème Congrès Français de Médecine, Marseille, 1973, pp 41-96.
- 41 - BETTELEY, F. R.
The L.E. phenomenon in active chronic viral hepatitis.
Lancet, 1955, 2, 724.
- 42 - BIANCHI, L., GUDAT, F.
Hepatitis B : viral antigens and histology reflect state of immune response.
Path. Res. Pract., 1979, 164, 4-16.
- 43 - BLACK, M., MITCHELL, J. R., ZIMMERMAN, H. J., ISHARK, K. G., EPLER, G. R.
Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients.
Gastroenterology, 1975, 69, 289-302.
- 44 - BLACK, M., RABIN, L., SCHATZ, N.
Nitrofurantoin induced chronic active hepatitis.
Ann. Intern. Med., 1980, 92, 62-64.
- 45 - BLOOMFIELD, A.
The natural history of chronic hepatitis (cirrhosis of the liver).
Am. J. Med. Sci., 1938, 195, 429-444.
- 46 - BLUMBERG, B. S.
Polymorphism of serum proteins and the development of isoprecipitins in transfused patients.
Bull. NY Acad. Med., 1964, N°1, 377-386.
- 47 - BLUMBERG, B. S., ALTER, H. J., VISNICK, S.
A new antigen in leukemia sera.
JAMA, 1965, 191, 541-546.

- 48 - BLUMBERG,B.S., GERSTLEY,B.J.S., HUNGERFORD,D.A., LONDON,W.T.,
STUTNICK, A.I.
A new antigen (australia antigen) in Down's syndrome.
Ann.Int.Med., 1967, 66, 924-931.
- 49 - BLUMBERG,B.S., SUTNICK, A.I., LONDON,W.T.
Hepatitis and leukemia : their relation to Australia antigen.
Bull. N.Y. Acad.Med., 1968, 44, 1566-1586.
- 50 - BLUMBERG,B.S.
Non-A, Non-B hepatitis.
Ann.Int.Med., 1977, 87, 111-115.
- 51 - BOLIN,T.D., DAVIS, A.E., LIDDELOW, A.G.
Liver disease and cell-mediated immunity in hepatitis-associated
antigen (HAA) carriers.
Gut, 1973, 14, 365-368.
- 52 - BONKOWSKY, H.L., MUDGE, G.H., McMURTRYR, J.
Chronic hepatic inflammation and fibrosis due to low doses of
para
Lancet, 1978, 1, 1016-1018.
- 53 - BORIES,P., COURSAGET, P., GOUDEAU, A., DEGOTT, C., MAUPAS,P.,
BENHAMOU, J.P.
Antibody to hepatitis B core antigen in chronic active hepatitis.
Br.Med.J., 1978, 1 , 396-397.
- 54 - BOYER,J.L., KLATSKIN,G.
Pattern of necrosis in acute viral hepatitis : prognostic value of
bridging (subacute hepatic necrosis).
N.Engl.J.Med., 1970, 283, 1063-1071.
- 55 - BOYER, J.L.
Chronic hepatitis - a perspective on classification and determinants
of prognosis.
Gastroenterology, 1976, 70, 1161-1171.

- 56 - BOXER, L.A., YOKOYAMA, M., WIEBE, R.A.
Autoimmune neutropenia associated with chronic active hepatitis.
Amer.J.Med., 1972, 52, 279-282.
- 57 - BRADLEY, D.W., MAYNARD, J.E., HINDMAN, S.H., HORNBECK, C.L., FIELDS, H.A.,
MacCAUSTLAND, K.A., COOK, E.H.Jr.
Serodiagnosis of viral hepatitis A : detection of acute-phase
immunoglobulin M anti hepatitis A virus by radioimmunoassay.
J.Clin.Microbiol., 1977, 5, 521.
- 58 - BRADLEY, D.W., COOK, E.H., MAYNARD, J.E., McCAUSTLAND, K.A., EBERT, J.W.,
DOLANA, G.H., PETZEL, R.A., KANTOR, R.J., HEILBRUNN, A., FIELDS, H.A.,
MURPHY, B.L.
Experimental infection of chimpanzees with antihemophilic (factor VIII)
Materials : recovery of virus like particles associated with Non-A,
Non-B hepatitis.
J.Med.Virol., 1979, 3, 253-269.
- 59 - BRZOSKO, W.J., KRAWCZYNSKI, K., NAZAREWICZ, T.
Glomerulonephritis associated with hepatitis B surface antigen immune
complexes in children.
Lancet, 1974, 2, 477.
- 60 - BULKLEY, B.H., HEIZER, W.D., GOLDFINGER, S.E., ISSELBACHER, K.J.,
SCHULMAN, N.R.
Distinction in active chronic hepatitis based on circulating
hepatitis associated antigen.
Lancet, 1970, 2, 1323-1326.
- 61 - BUSSE, H.J., NILUS, R., OTTO, L., ZIPRICH, B., EISMAN, R.
Zur Behandlung der chronisch aggressiven hepatitis mit D penicillamin
Z Gesamten Inn. Med., 1973, 367-372.
- 62 - BUTLER, R., STAMPLE, K.
Hepatitis epidemiologie bei schweizer hämophilen
Schweiz.med.wschn., 1979, 109, 1449-1453.

- 63 - CAPORASO,N., DE CARLO,R. DEL VECCHIO BLANCO,C., COLTORTI,M.
Antibody to hepatitis B core antigen in chronic hepatitis in
South Italy.
Ital.J.Gastro., 1978, 10, 256.
- 64 - CAREDDA,F., D'ARMINIO MONFORTE, A., LOPEZ, S., CULRARO, D., MORONI,M.
Epidemiology of Non-A, Non-B hepatitis.
Lancet, 1979, II, 1380.
- 65 - CARMICHAEL,G.P., ZAHRADNIK,J.M., MOYER, G.H., PORTER, D.D.
Adeno virus hepatitis in on immuno-suppressed adult patient.
Amer.J.Clin.Pathol., 1979, 71, 352-355.
- 66 - CARTER,W.A., HOROSZEWICZ, J.S., VLADUTIU,A.O., LEIBOWITZ, A.I.,
NOLAN,J.P.
Fibroblast interferon treatment of a patient with chronic active
hepatitis. Increased number of circulating T lymphocytes and
elimination of Rosette-Inhibitory factor.
Amer.J.Med., 1979, 67, 127.
- 67 - CENTER FOR DISEASE CONTROL : Epidemiologic notes and reports.
Non-A, Non-B hepatitis infection transmitted via a needle.Morb.
Mort. Weekly Rep., 1979, 28, 157-158.
- 68 - CHADWICK, R.G., JAIN, S., THOMAS, H.C., SHERLOCK, S.
Levamisol in the treatment of HBs antigen positive chronic active
liver disease (Abstract).
Gut, 1977, 18, A 979.
- 69 - CHADWICK, R., BASSENDINE, G., CRAWFORD, F., THOMAS,H.C., SHERLOCK,S.
HBs Ag positive chronic liver disease : inhibition of DNA polymerase
activity by vidarabine.
Br.Med.J., 1978, 2, 531-533.

- 70 - CHANG, L.W., O'BRIEN, T.F.
Australia antigen serology in the holy cross football team hepatitis outbreak.
Lancet, 1970, II, 59-61.
- 71 - CHEVALLIER-QUEYRON, P.
Le système e au cours des infections à virus HB.
Thèse - Lyon, 1978.
- 72 - CHIARAMONTE, M., HEATHCOTE, J., CREES, M., SHERLOCK, S.
The detection by 4 techniques of hepatitis B surface antigen (HBs Ag) and the determination of HBs Ag and anti HBs titres in patients with chronic liver.
Gut, 1977, 18, 1
- 73 - CHOSSEGROS, P.
Les infections hépatiques chroniques par le virus de l'hépatite B : Intérêt pathogénique et pronostique de la recherche de ses marqueurs dans le sérum et dans le foie.
Thèse - Lyon, 1979.
- 74 - CHRISTOFFERSEN, P., DIETRICHSON, O., FABER, V., POULSEN, H.
The occurrence and significance of abnormal bile duct epithelium in chronic aggressive hepatitis.
Acta Path. Microbiol. Scand. Sec. A, 1972, 80, 294-302.
- 75 - COCHRANE, A.M.G., MOUSSOUROS, A., THOMSON, A.D.
Antibody dependent cell mediated (K-cell) cytotoxicity against isolated hepatocytes in chronic active hepatitis.
Lancet, 1975, I, 441-445.
- 76 - COHEN, J.A., KAPLAN, M.M.
The SGOT/SGPT ratio. An indicator of alcoholic liver disease.
Digestive diseases and Sciences, 1979, 24, p.835-838.

- 77 - COMMITTEE on enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry.
Scand.J.Clin.Lab.Invest., 1974, 33, 291-295.
- 78 - CONRAD,M.E., KNODELL,R.G., BRADLEY,E.L.Jr., FLANNERY,E.P., GINSBERG,A.L.
Risk factors in transmission of non-A, non-B post transfusion hepatitis. The role of hepatitis B antibody in donor blood.
Transfusion, 1977, 17, 579-585.
- 79 - CONRAD,M.E., KNODELL,R.G., KISLOFF,B., SEEFF,L.B., ZIMMERMAN,H.J., WRIGHT,E.C.
Gamma globulin and non A type hepatitis.
Ann.Intern.Med., 1978, 89, 141-143.
- 80 - COOK, G.C., MULLIGNAN, R., SHERLOCK, S.
Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis.
Q.J.Med., 1971, 40, 159-185.
- 81 - COOKSLEY,W.G.E.
Australia antigen : review with emphasis on its clinical relevance in Australia.
Med.J.Aust., 1972, 2, 477-487.
- 82 - COOMBES,B., SHOREY,J., BARRERA,A.
Glomerulonephritis with deposition of australia antigen antibody complexes in glomerular basement membrane.
Lancet, 1971, II, 234.
- 83 - COPENHAGEN,
Study group for liver diseases : effect of prednisone on the survival of patients with cirrhosis of the liver.
Lancet, 1969, 1, 119-121.

- 84 - COPENHAGEN,
Study group for liver diseases : sex, ascite and alcoholism
in survival of patients with cirrhosis.
N.Engl.J.Med., 1974, 291, 271-273.
- 85 - COREY,L., STAMM, W.E., FEORINO, P.M., BRYAN, J.A., WESELEY,S.,
GREGG,M.B., SOLANGI,K.
HBs Ag negative hepatitis in a hemodialysis unit.
N.Engl.J.Med., 1975, 293, 1273-1278.
- 86 - COSSART,Y.E.
A new particulate antigen present in serum .
International Symposium on Viral Hepatitis , Milan 1974.
Develop.Biol.Standard.(S.Karger,Basel), 1975, 30, 445-448.
- 87 - COURROUCE-PAUTY,A.M., PLACON,A.
E antigen and anti e in two categories of chronic carriers of hepatitis B
surface antigen.
Vox.sang., 1978, 34, 231-238.
- 88 - COURSAGET,P., MAUPAS,P., GOUDEAU,A., DRUCKER,J.
Incidence and significance of hepatitis B e antigen antibody in post
necrotic cirrhosis and primary hepatocellular carcinoma.
J.Clin.Microbiol., 1978.
- 89 - COURSAGET,P., MAUPAS, P., LEVIN, P., BARIN, F.
Virus like particles associated with Non-A, Non-B hepatitis.
Lancet, 1979, II, 92.
- 90 - CRASKE,J., DILLING,N., STERN,D.
On outbreak of hepatitis associated with intravenous infection
of factor VII concentrate.
Lancet, 1975, II, 221-223.

- 91 - CRASKE, J., SPOONER, R.J.D., VANDERVELDE, E.M.
Evidence for existence of at least two types of factor VIII-associated non-B transfusion hepatitis.
Lancet, 1978, II, 1051-1052.
- 92 - DAHMEN, E., MALCHUS, R., HOPPE, I.
Hepatitis after cardiosurgery. Frequency and causes. Results of a prospective study with use of antologous blood.
Thorac.cardiovasc.surg., 1980, 28, 1-6.
- 93 - DANE, D.S., CAMERON, C.H., BRIGGS, M.
Virus like particles in serum of patients with australia antigen associated hepatitis.
Lancet, 1970, I, 695-698.
- 94 - DECKER, R.H., OVERBY, L.R., LING, C., FROSNER, G., DEINHARDT, F., BOGGS, J.
Serologic studies of transmission of hepatitis A in humans.
J.Infect.Dis., 1979, 139, 74-82.
- 95 - DEGALOCSEY, C., JENKINS, P.J., EDDLESTON, A.L.W.F., WILLIAMS, R.
Suppressor cell defect in chronic hepatitis : a consequence rather than a cause of the disease.
14th meeting of the European Association for the Study of the Liver.
Dusseldorf, 1979, 138.
- 96 - DEGOS, F., TRON, F., BACH, J.F., BENHAMOU, J.P.
Le virus B est-il responsable de toutes les hépatites chroniques actives ?
Gastroenterol.Clin.Biol., 1978, 2, 852.
- 97 - DEGOS, F., DEGOTT, C., ERLIGER, S.
Inefficacité des corticostéroïdes au cours des formes cholestatiques de l'hépatite chronique active.
Gastroenterol.Clin.Biol., 1980, 4, 246-250.

- 98 - DEGOTT,C., VELEV,G., POTET,F., BENHAMOU,J.P.
Hépatite chronique active Ag HBs négative , présence de noyaux sablés
dans les hépatocytes.
Nouv.Presse Med., 1978, 21, 1861.
- 99 - DE GROOTE,J., DESMET,V.J., GEDIGK,P., KORB,G., POPPER,H., POULSEN,H.,
SCHEUER,P.J., SCHMID,M., THALER,H., UEHLINGER,E., WEPLER,W.
Classification de l'hépatite chronique.
Presse Med., 1968, 76, 2051-2052.
- 100 - DE GROOTE,J., DESMET,V.J., GEDIGK,P., KORB,G., POPPER,H., POULSEN,H.,
SCHEUER,P., SCHMID,M., THALER,H., UEHLINGER,E., WEPLER,W.
A classification of chronic hepatitis.
Lancet, 1968, II, 626-628.
- 101 - DE GROOTE,J., DESMET,V.J., GEDICK,P., KORB,G., POPPER,H., POULSEN,H.,
SCHEUER,P., THALER,H., WEPLER,W.
Acute and chronic hepatitis revisited. Review by an international
group.
Lancet, 1977, II, 914-919.
- 102 - DE GROOTE,J., FEVERY,J., LEPOUTRE,L.
Long term follow-up of chronic hepatitis of moderate activity.
Gut, 1978, 19, 510-513.
- 103 - DELPRETE, CONSTANTINO,D., DOGLIA,M., GROZHNA,A., ADJUKIEWICZ,A.,
DUPLEY,F.J., FOX,R.A., SHERLOCK,S.
Detection of a new serum antigen in three epidemics of short-
incubation hepatitis.
Lancet, 1970, II, 519.
- 104 - DELPRE,G., GRINBLAT,J., KADISH,U., LIVNI,E., SHOHAT,B.,
LEWITUS,Z., JOSHUA,H.
Immunological studies in a case of hepatitis following methyldopa
administration.
Amer.J.Med.Sci., 1979, 277, 207.

- 105 - DE SILVA, SETTE,H., ANTONACIO,F., LOPES,J.D.
Commercial gammaglobulin (CGG) as a possible vehicle of transmission of HBs Ag in familial clustering.
Rev.Inst.Med.Trop.Sao Paulo, 1977, 19, 352-354.
- 106 - DESMET,V.J.
Morphologic aspects of intrahepatic cholestasis.
In : Intrahepatic cholestasis. Edited by P.GENTILINI, TEODORI,U ,
GORINI,S., POPPER,H.. Raven Press, Publishers, New York, 1975, p 7 à 23.
- 107 - DESMET,V.J.
Vues actuelles sur la classification des hépatites chroniques.
Rev.Med.Paris, 1976, 8, 455-463.
- 108 - DESMET,V.J.
Histological differential diagnosis of chronic hepatitis.
Internation.Symposium "Problems for chronic hepatitis", Montecatini,1975
Karger edit., Basel, 1976, p.10-17.
- 109 - DESMET,V.J.
Morphogénèse de l'hépatite chronique.
J.Med.Strasbourg, 1978, 3, 461-470.
- 110 - DESMYTER,J.
Use of interferon and interferon inducors in chronic hepatitis B.
In : Immune reactions in liver diseases.
EDDLESTON,A.L.W.F., WEBER,J.C.P., WILLIAMS,R. Ed. Pitom Press
1979, p 268-274.
- 111 - DEUTSCH,G.F., SPENCE,L.
Virus like particles in the liver and their relationship to australia antigen.
Lancet, 1972, I, 447.

- 112 - DIENSTAG, J.L., WAGNER, J.A., PURCELL, R.H., LONDON, W.T., LORENZ, D.E.
Virus like particles and G.B. agent hepatitis.
Nature, 1976, 264, 260-261.
- 113 - DIENSTAG, J.L., FEINSTONE, S.M., PURCELL, R.H., WONG, D.C., ALTER, H.J.,
HOLLAND, P.V.
Non-A, non-B post transfusion hepatitis.
Lancet, 1977, I, 560-562.
- 114 - DIENSTAG, J.L., ALAAMA, A., MOSLEY, J.W., REDEKER, A.G., PURCELL, R.H.
Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen-negative hepatitis.
Ann.Intern.Med., 1977, 87, 1-6.
- 115 - DIENSTAG, J.L., RHODES, A.R., BHAN, A.K., AVORAK, A.M., MIHM, M.C., WANDS, J.R.
Urticaria associated with acute viral hepatitis type B.
Ann.Inter.Med., 1978, 89, 34-40.
- 116 - DIENSTAG, J.L., BHAN, A.K., ALTER, H.J., FEINSTONE, S.M., PURCELL, R.H.
Circulating immune complexes in Non-A , Non-B hepatitis. Possible masking
of viral antigen.
Lancet, 1979, I, 1265-1267.
- 117 - DIETRICHSON, O.
Chronic persistent hepatitis.
Scand.J.Gastroenterol., 1975, 10, 249-255.
- 118 - DIETRICHSON, O.
Chronic active hepatitis. A etiological consideration based on
clinical and serological studies.
Scand.J.Gastroenterol., 1975, 10, 617-624.
- 119 - DIOGUARDI, N., DE FRANCHIS, R.
Hepatitis-B surface antigen in commercial gamma-globulin.
Lancet, 1975, II, 816.

- 120 - DISEASES of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and diagnostic methodology. Department of Health. Education and Welfare Publication n° (NIH), 76-725. Washington, 1976, 9-11.
- 121 - DONEGAN, J.M., DONEGAN, W.L., COHEN, E.B.
Massive hepatic necrosis associated with dantrolene therapy.
Amer.J.Digest.Diseases., 1978, 23, 48-52.
- 122 - DONIACH, D., WALKER, J.G.
Unified concept of auto-immune hepatitis.
Lancet, 1969, 1, 813.
- 123 - DONIACH, D.
Autoimmunity in liver diseases.
In R.S. Schwartz. Progress in clinical immunology, vol. 1, p.45-70.
New York, Grune and Stratton, 1972.
- 124 - DVORACKOVA, I., VORTEL, V., HROCH, M.
Encephalitic syndrome with fatty degeneration of viscera.
Arch.Pathol., 1966, 81, 240.
- 125 - EDDLESTONE, A.L.W.F., WILLIAMS, R.
Inadequate antibody response to HB Ag or suppressor T-cell defect
in development of active chronic hepatitis.
Lancet, 1974, II, 1543-1545.
- 126 - EDITORIAL non A-non B
Lancet, 1975, II, 64-65.
- 127 - EHRLICH, B.V., GMELIN, K., HERBST, H., KOMMERELL, B.
Prevalence and clinical features of non A-non B hepatitis and hepatitis A
in 434 patients with acute hepatitis in Heidelberg.
14th Meeting of the European Association for the Study of the Liver.
Dusseldorf, 1979, 149.

- 128 - ELKINGTON,S.G., SCHREIBER,W.M., CONN,H.O.
Hepatic injury caused by L-alpha-methyldopa.
Circulation, 1969, 40, 589-595.
- 129 - ENDO,Y., GUDAT,F., BIANCHI,M., MIHATSCH,M., GASSER,M., STADLER,G.A.,
SCHMID,M.
Anti HBc in Rahmen der Hepatitis-B-virusinfektion : korrelation
zu Entzündungsform und Virusexpression.
Schweiz med.Wschr., 1978, 108, 363-373.
- 130 - ERLINGER,S., DEGOTT,C.
Classification et pronostic des hépatites chroniques.
Gastroenterol.Clin.Biol., 1979, 3, 673-682.
- 131 - ERON,L.
Hepatitis in adult caused by Herpes Simplex Virus. Type 1.
Gastroenterologie, 1976, 71, 500-504.
- 132 - FAIVRE,J., LAMBLLOT,J., MICHALET,J.P., MASSART, J.P., KLEPPING,C1.
Valeur du dosage de la gamma glutamyl-transpeptidase en pathologie
hépatobiliaire. Rôle de l'éthylisme chronique.
Lyon Med., 1978, 239, 55-59.
- 133 - FARIVAR,M., WANDS,J.R., BENSON,G.D., DIENSTAG,J.L., ISSELBACHER,K.J.
Cryoprotein complexes and peripheral neuropathy in a patient with
chronic active hepatitis.
Gastroenterology, 1976, 71, 490-493.
- 134 - FARROW,L.J., STEWART,J.S., LAMB,S.G.S., STERN,H., HAZEL SMITH
TSIQUAYE,K.N., ZUCKERMAN,A.J.
Sporadic Non-A, Non-B hepatitis in West London
Lancet, 1979,II, 300.
- 135 - FAY,O., TANNO,H., RONCORONI,M., EDWARDS,V.M.
Pronostic amplication of the e antigen of hepatitis B virus.
JAMA, 1977,238, 2501-2503.

- 136 - FEDOTIN,M.S., LEFER,L.G.
Liver disease caused by propylthiouracil.
Arch.Inter Med., 1975, 135, 319-321.
- 137 - FEINSTONE,S.M., KAPIKIAN,A.Z., PURCELL,R.H.
Hepatitis A : detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness.
Science, 1973, 182, 1026-1028.
- 138 - FEINSTONE,S.M., KAPIKIAN,A.Z., PURCELL,R.H., ALTER,H.J., HOLLAND,P.V.
Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B.
N. Engl.J.Med., 1975, 292, 767-770.
- 139 - FEINSTONE,S.M., PURCELL,R.H.
Non-A, non-B hepatitis.
Ann.Rev.Med., 1978, 29, 359.
- 140 - FEINSTONE,S.M., ALTER,H.J., PURCELL,R.H.
Serial passage of non-A, non-B hepatitis in chimpanzees.
Abstract. Fourth International Congress for Virology. The Hague, 1978.
- 141 - FIACCADORI,F., FERRARI,C., GHINELLI,F., MAGNANI,G., PELOST,G.,
PEDRETTI,G., SACCHINI,D.
Non-A, non-B hepatitis : a radioimmunological screening and epidemiological screening and epidemiological survey.
Abstract. 14th meeting of the European Association for the Study of the Liver. Dusseldorf, 1979, 160.
- 142 - FIEDLER,H.
Hepatitis non-A, non-B, in Nordwestdeutschland.
Diagnostik, 1976, 9, 545-547.
- 143 - FIEDLER,H.
Hepatitis non-A, non-B und bluttransfusionen.
Deut.Med.Wochenschr., 1979, 104, 1857.

- 144 - FRANZEN,C., BRODERSEN,M., FROSNER,G., STRODER,J.,WIEBECKE,D.
Hepatitis types A, B and non-A non-B in childhood.
Eur.J.Pediat., 1979, 132,261.
- 145 - FREUDENBERG,I., ERDMANN,K., MEYER ZUM BUSCHENFELDE,K.H.
HLA bei lebererkrankungen
Klin.Wschr, 1973, 51, 1075-1076.
- 146 - FROSNER,G.
Spielt neben der hepatitis B eine "hepatitis C" eine wesentliche.
Rolle in transfusionswesen.
Intermist., 1976,17, 256-257.
- 147 - FROSNER,G..G, FROSNER,H.R., HAAS,H., DIETZ,K., SUGG,U., SCHNEIDER,W.
Häufigkeit von Hepatitis A Antikörper in Bevölkerungsgruppen
verschiedener europäischer Länder.
Schweiz.Med.Wschr., 1977,107, 127-133.
- 148 - FROSNER,G.C., OVERBY,L.R.,FLEHMING,B., GERTH,H.J., HAAS, H.
DECKER,R.H., ZUCKERMAN,A.J., FROSNER,H.R.
Seroepidemiological investigations of patients and family contacts in
an epidemic of hepatitis A.
J.Med.Virol., 1977, 1, 163-173.
- 149 - FROSNER,G.G.
Nicht-A-nicht-B-Hepatitis .Ein nen erkanntes Problem des Transfusionswesen
Münch.med., 1980, 122 , 229-230;
- 150 - FURUTA,S., NAGATA,A., KIYOSAWA,K., TAKAHASHI,T., AHAMANE,Y., ODA,M.
HBs antigen, HBc antigen and virus like particles in liver tissue.
Gastroenterol. Jap., 1975, 10, 208-214.
- 151 - GALBRAITH,R.M., EDDLESTON,A.L.W.F.,SMITH,M.G.N., WILLIAMS,R.,McSWEEN,R.N.
WATKINSON,G., DICK,H., KENNEDY,L.A., BATCHELOR,J.R.
Histocompatibility antigens in active chronic hepatitis and primary
biliary cirrhosis.
Brit.Med.J., 1974, 3, 604-605.

- 152 - GALBRAITH,R.M., PORTMAN,B., EDDLESTON,A.L.W.F., WILLIAMS,R., GOWER,P.E.
Chronic liver disease developing after outbreak of HBs Ag negative hepatitis in haemodialysis unit.
Lancet, 1975, II, 886-889.
- 153 - GALBRAITH,R.M., EL SHEIKH,N., PORTMANN,B., EDDLESTON,A.L.W.F.,WILLIAMS,R.
PARSON,V., BEWICK, M., OGG,C.S.
Immune response to HBs Ag and the spectrum of liver lesions in HBs Ag-positive patients with chronic renal disease.
Brit.Med.J., 1976, 1, 1495-1497.
- 154 - GALBRAITH,R.M., DIENTAG,J.L., PURCELL,R.H., GOWER,P.H.,ZUCKERMAN,A.J.,
WILLIAMS,R.
NANB hepatitis associated with chronic liver disease in a haemodialysis unit.
Lancet, 1979,I, 951-953.
- 155 - GEALL,M.G.,SCHOENFIELD,M.D., SUMMERSKILL,D.M.
Classification and treatment of chronic active hepatitis.
Gastroenterology, 1968, 55, 724-729.
- 156 - GERBER,M.A., HADZIYANNIS,S., VISSOULIS,E., SCHAFFNER,F., PARONETTO,F.,
POPPER,H.
Hepatitis B antigen : nature and distribution of cytoplasmic antigens in hepatocytes of carriers.
Proc.Soc. Exp.Biol.Med., 1974, 195, 863-867.
- 157 - GERBER,M.A., ZAPPI,T., VERNACE,S.J., PARONETTO,F.
Antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B surface antigen positive and negative chronic hepatitis.
J.Infect.Dis., 1977, 135, 1006-1009.
- 158 - GERBER,M.A.
Binding of antibody to hepatocytes. Cause on effect of chronic active hepatitis.
Gastroenterology, 1979, 77, 389-390.

- 159 - GERLACH,U.
Enzym aktivitäten im serum bei krankheiten der leber und gallenwege.
In Praktische en zymologie.
F.W., Schmidt, Huber, Bern, 1968.
- 160 - GEUBEL,A.
L'hépatite chronique active aujourd'hui.
Acta Gastroenterol.Bel. , 1976,39, 318-327.
- 161 - GHADIALLY,F.N.
Ultrastructural pathology of the cell.
London, 1975,p.209.
- 162 - GJONE,E., BLOMHOFF,J.P., RITLAND,S., ELGJO,K., HUSBY,G.
Laxative induced chronic liver disease.
Scand.J.Gastroenterol., 1972, 7, 395-402.
- 163 - GOLDENBERG,D.L.
Aspirin hepatotoxicity.
Ann.Intern.Med., 1974, 80, 773.
- 164 - GOLDFIELD,M., BLACK,H.C., BILL,J., SRIHONGSE,S., PIZZUTI,W.
The consequence of administering blood pretested HBs Ag by third
generation techniques : a progress report.
Amer.J.Med.Sci., 1975, 270, 335-342.
- 165 - GOLDFIELD,M.
Annual report to the FDA on contract, 1975, 73, 33.
- 166 - GOLDSTEIN,G.B., LAM,K.C., MISTILIS,S.P.
Drug-induced active chronic hepatitis.
Amer.J.Dig.Dis., 1973, 18, 178-184.
- 167 - GONZALES,C., COCHRANE,A.M.G., EDDLESTON,A.L.W.F., WILLIAMS,R.
Mechanisms responsible for antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
to isolated hepatocytes in chronic active hepatitis.
Gut, 1979, 20, 385.

- 168 - GRADY,G.F., BENNET,A.J.E.
Risk of post-transfusion hepatitis in the United States.
JAMA, 1972, 220, 692-701.
- 169 - GRADY,G.F., KAPLAN,M.M., VYAS,G.N.
Antibody to hepatitis B core antigen in chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis.
Gastroenterology, 1977, 72, 590-593.
- 170 - GRANGE,M.J., ERLINGER,S., TEILLET,F., SCHLEGEL,N., BARGE,J., DEGOTT,C.
A possible relationship to treatment between hepatitis-associated antigen and chronic persistent hepatitis in Hodgkin's disease.
Gut, 1973, 14, 433-437.
- 171 - GUST,N.D., DIENSTAG,J.L., PURCELL,R.H., LUCAS,C.R.
Non-B hepatitis in Melbourne : a serological study of hepatitis A virus infection.
Brit.Med.J., 1977, 1, 193-195.
- 172 - GUYER,B., BRADLEY,D.W., BRYAN,J.A., MAYNARD,J.E.
Non-A, non-B hepatitis among participants in a plasmapheresis stimulation program.
J.Infec. Dis., 1979, 139, 634-640.
- 173 - HANSHAW,J.B., BETTS,R.F., SIMON,G., BOYNTON,R.C.
Acquired cytomegalovirus infection. Association with hepatomegaly and abnormal liver-function test.
N.Engl.J.Med., 1965, 272, 602-609.
- 174 - HANTZ,O., VITVITSKI,L., PICHOU,D., TREPO,C.
Identification d'un virus semblable au virus de l'hépatite B dans les hépatites NANB.
C.R.Acad.Sci., Paris, t.289 (17 décembre 1979).Série D, 1263-1266.
- 175 - HANTZ,C., VITVITSKI,L., TREPO,C.
Non-A, Non-B hepatitis : identification of hepatitis-B-like virus particles in serum and liver.
J.Med.Virol., 1980, 5, 73-86.

- 176 - HARRIS,R.R.,SEMAR,M., JOHNSON,A.L.
Detection of hepatitis B surface antigen in potentially contaminated human plasma and plasma fractions.
J.Lab.Clin.Med., 1977, 90, 1107-1114.
- 177 - HATOFF DE COHEN,M., SCHWEIGE,B.G., TALBERT,W.M., NITROFURANTOI,N.
Another cause of drug induced chronic active hepatitis. Report of a patient with HLA-B8 antigen (technical note).
Amer.J.Med., 1979, 67, 117-121.
- 178 - HAUGEN,R.K.
Hepatitis after the transfusion of frozen red cells and washed red cells.
N .Engl.J.Med., 1979, 301, 393-395.
- 179 - HAVENS,W.P.Jr.
Viral hepatitis : multiple attacks in a narcotic addict.
Ann.Inter Med., 1956, 44, 199-203.
- 180 - HEATHCOTE,J., CAMERON,C.H., DANE,D.S.
Hepatitis B antigen in saliva and semen.
Lancet, 1974,1, 71-73.
- 181 - HENLE,W., HENLE,G.
Epstein-Barr virus and infections mononucleosis.
N.Engl.J.Med., 1973, 288, 263.
- 182 - HENSON,D., GRIMLEY,P.M., STRANO,A.J.
Postnatal cytomegalovirus hepatitis.
Human Pathol., 1974, 5, 93-103.
- 183 - HEPATITIS Laboratories Division, Bureau of Epidemiology Center for disease Control.recovery of virus-like particle, associated with Non A- Non B hepatitis.
Morbidity.Mortality., Wkly Rep., 1978, 27, 199-200.

- 184 - HERSEY,D.F., SHAW ,E.D.
Viral agents in hepatitis : a review.
Lab.Invest., 1968, 19, 558-572.
- 185 - HESS,G., SHIH,J.W.F.
Radioimmunoassay for the detection of the antibody against hepatitis B-
core antigen (HBc Ag).
Vox Sang., 1978, 35, 137-142.
- 186 - HESS,G., ARNOLD,W., HOPF,U., WITT,D., MEYER ZUM BUSCHENFELDE,K.H.
Etiology of hepatitis B surface antigen (HBs Ag)- Negative chronic
hepatitis.
Digestion, 1979, 19, 202-209.
- 187 - HIRSCHMAN,S.Z., VERNACE,S.J., SCHEFFNER,F.
DNA polymerase in preparation containing Australia antigen.
Lancet, 1971, 1, 1099-1103.
- 188 - HIRSCHMAN,S.Z.
Hepatitis B virus and its DNA polymerase : the prototype "three D virus".
Molecul.Cell.Biochem., 1979, 26, 47-67.
- 189 - HOEFS,J.C., PETERS,R.L., REDEKER,A.G., TONG,M.J., MOSLEY,J.W.,REYNOLDS,T.E.
Chronic hepatitis B.
West.J.Med., 1978, 128, 305-317.
- 190 - HOLLINGER,F.B., VORNDAM,V., DRESSMAN,G.R.
Assay of Australia antigen and antibody employing double-antibody
and solid phase radioimmunoassay techniques and comparison with the
passive hemagglutination methods.
J.Immunol.,1971, 107, 1009.
- 191 - HOLLINGER,F.B., WERCH,J., MELNICK,J.L.
A prospective study indicating that double-antibody radioimmunoassay
reduces the incidence of post-transfusion hepatitis B.
N.Engl.J.Med., 1974, 290, 1104-1109.

- 192 - HOLLINGER,F.B., BRADLEY,D.W., MAYNARD,J.E., DRESSMAN,G.R.,MELNICK,J.L.
Detection of hepatitis A viral antigen by radioimmunoassay.
J.Immunol., 1975, 115, 1464-1466.
- 193 - HOLLINGER,F.B., DRESSMAN,G.R., FIELDS,H., MELNICK,J.L.
HBc Ag,anti HBc and DNA polymerase activity transfused recipients
followed prospectively.
Amer.J.Med.Sci., 1975, 270, 343-348.
- 194 - HOLLINGER,F.B., ALTER,H.J.
Summary of workshop B6 : Non A-Non B hepatitis.
In Viral Hepatitis, VYAS,G.N., COHEN,S.N., SCHMID,R.Eds,
Franklin Institute Press, Philadelphia, 1978, p. 607-702.
- 195 - HOLLINGER,F.B., GITNICK,G.L., AACH,R.D., SZMUNESS,W., MOSLEY,J.W.,
STEVENS,C.E., PETERS,R.L., WEINER,J.M., WERCH,J.B., LANDER,J.J.
Non A-Non B hepatitis transmission in chimpanzees : a project of the
transfusion-transmitted viruses study group.
Intervirology, 1978, 10, 60-68.
- 196 - HOOFNAGLE,J.H., GERETY,R.J., BARKER,L.F.
Antibody to hepatitis B virus core in man.
Lancet, 1973, II, 369-373.
- 197 - HOOFNAGLE,J.H., GERETY,R.J., NI,L.Y., BARKER, L.F.
Antibody to hepatitis-B-core antigen.
N.Engl.J.Med., 1974, 290, 1336-1340.
- 198 - HOOFNAGLE,J.H., GERETY,R.J., THIEL,J.
The prevalence of hepatitis B surface antigen in commercially
prepared plasma products.
J.Lab.Clin.Med., 1976, 88, 102-103.
- 199 - HOOFNAGLE,J.J., GERETY,R.J., TABOR,E., FEINSTONE,S.M., BARKER,L.F.,
PURCELL,R.H.
Transmission of non A-non B hepatitis.
Ann.Intern.Med. 1977, 87, 14-20.

- 200 - HOOFNAGLE, J.H., SEEFF, L.B., BUSKELL BALE, Z., SIMMERMAN, M.J. and the Veterans Administration Hepatitis Cooperative Study Group.
Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen.
N.Engl.J.Med., 1978, 298, 1379-1383.
- 201 - HOPF, U., MEYER ZUM BUSCHENFELDE, K.H., ARNOLD, W.
Detection of a liver membrane auto antibody in HBs Ag negative chronic hepatitis.
N.Engl.J.Med., 1976, 294, 578-581.
- 202 - HOPKEN, W., WILLERS, H.
Epidemiologie der hepatitis B.
Bundesgesundheitsblatt, 1978, 21, 356.
- 203 - HRUBY, M.A., SCHAUF, V.
Transfusion related short-incubation hepatitis in hemophilic patients.
JAMA, 1978, 240, 1355-1357.
- 204 - HUANG, S.N., GROH, V.
A study on antibodies produced with liver tissue containing Australia antigen and virus like particles.
Lab.Invest., 1973, 29, 743-750.
- 205 - HUANG, S.N., GROH, V., BEAUDOIN, J.G., DAUPHINEE, W.D., GUTTMAN, R.D., MOREHOUSE, D.D., ARONOFF, A., GAULT, H.
A study on the relationship of virus like particles and Australia antigen in liver.
Human. Path., 1974, 5, 109-202.
- 206 - HUANG, S.N., NEURATH, A.R..
Immunohistologic demonstration of hepatitis B viral antigens in liver with reference to its significance in liver injury.
Lab.Invest., 1979, 40, 1-17.
- 207 - HURLEN, B.
Frequency of hepatitis in dental health personnel in Norway.
Acta Odont.Scand., 1979, 34, 189.

- 208 - IMMUNOSUPPRESSIVE therapy for chronic active hepatitis.
Lancet, 1978, II, 507.
- 209 - IMOTO,S., MATSUMOTO,H., FUJII,M.
Drug - related hepatitis.
Ann.Intern.Med., 1979, 91, 129.
- 210 - ISHAK,K.G.
Light microscopic morphology of viral hepatitis.
Am.J.Clin. Pathol., 1976, 65, 787-827.
- 211 - IWAMURA,K.
Clinical significance of estrogens in chronic aggressive hepatitis.
Acta Hepato-Gastroenterologica, 1979, 26, 267-278.
- 212 - IWARSON,S., LUNDIN,P., HOLMGREN,J., HERMODSSON,S.
Multiple attacks of hepatitis in drug addicts. Biochemical Immunochemical
and morphologic characteristics.
J.Infect.Dis., 1973, 127, 544-550.
- 213 - IWARSON,S., HOLMGREN,J.
Patterns of immunoglobulins in acute viral hepatitis : relation
to hepatitis-associated antigen.
J.Infect.Dis., 1972, 125, 178.
- 214 - IWARSON,S., LINDBERG,J., LUNDIN,P.
Progression of hepatitis non-A, non-B to chronic active hepatitis :
a hiscological follow-up.
J.Clin.Pathol., 1979, 32, 351-355.
- 215 - IWARSON,S., NORKRANS,G.
Epidemiological aspects of hepatitis type non-A, non-B.
14th Meeting of the European Association for the Study of the Liver.
Düsseldorf, 1979,p.52.

- 216 - IWARSON,S., NORKRANS,G.
Biochemical and prognostical characteristics in hepatitis type non-A,
non-B.
14th Meeting of the European Association for the Study of the Liver.
Düsseldorf, 1979, p. 53.
- 217 - JACKSON,D., TABOR,E., GERETY,R.J.
Acute non-A, non-B hepatitis : specific ultrastructural alterations in
endoplasmic reticulum of infected hepatocytes.
Lancet, 1979,I, 1249-1250.
- 218 - JAIN,S., THOMAS,H.C., SHERLOCK,S.
Transfer factor in the attempted treatment of patients with HBs Ag-
positive chronic liver disease.
Clin.Exp.Immunol., 1977, 30, 10.
- 219 - JENSEN,D.M., MACFARLANE,I.G., PORTMANN,P., EDDLESTON,A.L.W.F., WILLIAMS,R.
The detection of antibodies directed against a liver specific
membrane lipoprotein (LSP) in patients with acute and chronic active
hepatitis.
N.Engl.J.Med., 1978, 299, 1-7.
- 220 - JOHN,J.T., NINAN,G.T., RAJAGOPALAN,M.S.
Epidemic hepatitis B caused by commercial human immunoglobulin.
Lancet, 1979, I, 1074.
- 221 - JOHNSON,G.D., HOLBOROW, E.J., GLYNN,L.E.
Antibody to smooth muscle in patients with liver disease.
Lancet, 1965, II, 878-879.
- 222 - JOHNSON,G.K., TOLMAN,K.G.
Chronic liver disease and acetaminopten.
Ann.Intern.Med., 1977, 87, 304.
- 223 - JOKELAININ,P.T., KROHN, K., PRINCE,A.M., FINLAYSON,N.D.C.
Electron microscopic evaluation on virus like particules associated
with SH antigen.
J.Virol., 1970, 6, 685.

- 224 - JOSKE, R.A., KING, W.E.
LE cell phenomenon in active chronic viral hepatitis.
Lancet, 1955, II, 47.
- 225 - KABIRI, M., GERETY, R.J., TABOR, E.
Antigen-antibody system associated with Non-A, Non-B hepatitis
detected by immunofluorescence.
Lancet, 1979, II, 221-224.
- 226 - KABOTH, U.
Zwischenbericht über die kooperative DFG-Studie "akute Virus-hepatitis".
Verh.dtsch.Ges.inn.Med., 1976, 82, 399.
- 227 - KATCHAKI, I.N., SIEM, T.H., NROWNER, R.
Serological evidence of presence of HBs Ag undetectable by conventional
radio immune assay in anti HBc positive blood donors.
J.Clin.Pathol., 1978, 31, 837-839.
- 228 - KARVOUNTZIS, G.G., MOSLEY, J.W., REDEKER, A.G.
Serologic characterization of patients with two episodes of acute
viral hepatitis.
Am.J.Med., 1975, 58, 315-322.
- 229 - KIRK, A.P., JAIN, S., POCKOCK, S., THOMAS, H.C., SHERLOCK, S.
Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial
of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic
active hepatitis.
Gut, 1980, 21, 78-83.
- 230 - KNOELL, R.G., CONRAD, M.E., DIENSTAG, J.L., BELL, C.J.
Etiological spectrum of post-transfusion hepatitis.
Gastroenterology, 1975, 69, 1278-1285.
- 231 - KNOELL, R.G., CONRAD, M.E., GINSBERG, A.L., BELL, C.J.
Efficacy of prophylactic gamma-globulin in preventing non-A, non-B
post-transfusion hepatitis.
Lancet, 1976, 1, 557-561.

- 232 - KNODELL,R.G., CONRAD,M.E., ISHAK,K.G.
Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post transfusion hepatitis.
Gastroenterology, 1977, 72, 902-909.
- 233 - KOBLER,E.,SCHMUZIGER,P., HARTMANN,G.
Hepatitis nach Akupunktur.
Schweiz.Med.Wschr., 1979, 109, 1828-1829.
- 234 - KOJIMA,M.,UDO,K., TAKSAKASHI,H., TSUDA,F., ITOH,Y., MIYAKAWA,Y., MAYUMI,M.
Correlations between titer of antibody to hepatitis B core antigen and presence of viral antigens in the liver.
Gastroenterology, 1977, 73, 664-667.
- 235 - KORETZ,R.L.,KLAHS,D.R., RITMAN,S.,DAMUS,K.H.,GITNICK,G.L.
Post-transfusion hepatitis in recipients of blood screened by newer assays.
Lancet, 1973,II, 694.
- 236 - KORETZ,R.L.,GITNICK,G.L., MITCHELL,J.E., DAMUS,K.H., RITMAN,S.G.,GOLUB,L. KASH,P.L.
Prevention of post transfusion hepatitis. Role of sensitive hepatitis B antigen screening tests; source of blood and volume transfusion.
Am.J.Med., 1975, 59, 754-760.
- 237 - KORETZ,R.L., OVERBY,L.R., GITNICK,G.L.
Post transfusion hepatitis. The role of hepatitis B antibody.
Gastroenterology, 1976, 70, 556-561.
- 238 - KORETZ,R.L., SUFFIN,S.C., GITNICK,G.L.
Post-transfusion chronic liver disease.
Gastroenterology. 1976, 71, 797-803.
- 239 - KORETZ,R.L., LEWIN,K.J., REPHUN,D.J., GITNICK,G.L.
Hepatitis B surface antigen carriers. To biopsy or not to biopsy.
Gastroenterology, 1978, 75, 860-863.

- 240 - KORETZ,R.L., GITNICK,G.L.
The long term course of chronic post-transfusion hepatitis.
Gastroenterology, 1978, 74, 1050 (Abstract).
- 241 - KRAWCZINSKI,K., NAZAREWICZ,T., BRZOSKO, W.J., NOWOSLAWSKI,A.
Cellular localization of hepatitis associated antigen in livers of patient
with different form of hepatitis.
J.Inf.Dis., 1972, 126, 372-377.
- 242 - KRUGMAN,S., GILES,J.P., HAMMOND,J.
Infectious hepatitis : evidence for two distinctive clinical,
epidemiological and immunological types of infection.
JAMA, 1967, 200, 365-373.
- 243 - KRUGMAN,S., HOOFNAGLE,J.M., GERETY,R.J., KAPLAN,P.M., GERIN,J.L.
Viral hepatitis type B. DNA polymerase activity and antibody to
hepatitis B core antigen.
N.Engl.J.Med., 1974, 290, 1331-1335.
- 244 - KRUGMAN,S., FRIEDMAN,H., LATTIMER,C.
Viral hepatitis type A. Identification by specific complement fixation
and immune adherence test.
N.Engl.J.Med., 1975, 292, 1141-1143.
- 245 - KRUGMAN,S.
Incubation period of type B hepatitis.
N.Engl.J.Med., 1979, 300, 625.
- 246 - LABAYLE,D., LENOIR,C., BUFFET,C., CHAPUT,J.C., ETIENNE,P.
Hépatites actives d'origine médicamenteuse.
Nouv.Presse.Med., 1979, 8, 2013-2015.
- 247 - LAMOTHE,F., LAURENCIN-PICHE,J., COTE,J., GUEVIN,R., VIALLET,A.,
RICHER,G.
Detection of surface and core antigens of hepatitis B virus in the liver
of 164 human subjects.
Gastroenterology, 1976, 71, 102-108.

- 248 - LAPINLEIMU, K.
Hepatitis associated with echo virus type 6.
Ann.Med.Exp., 1966, 44, 302.
- 249 - LAVERDANT, Ch., ANTOINE, H., CRISTAU, P., MEUNIER, J., MOLINIE, C., ILLE, H.
L'atteinte hépatique de la mononucléose infectieuse et la toxoplasmose
bénigne (347 cas).
Lyon Med., 1971, 225, 25-30.
- 250 - LEHMANN, H.
Non-B hepatitis bei Hämodialysepatienten.
Ter.Woche, 1978, 28, 1107-1110.
- 251 - LEMON, S.M., BANCROFT, W.
Lack of specific effect of adenine arabinosine, human interferon and
ribavirin on in vitro production of hepatitis B surface antigen.
J.Infec.Dis., 1979, 798-801.
- 252 - LENOIR, C., LABAYLE, D., BUFFET, C., LAURIAT, H., BLANCHON, D., ETIENNE, J.P.
Hepatitis on clometacine.
Nouv.Presse.Med., 1978, 7, 3035-3036.
- 253 - LENOIR, C., BUFFET, C., MARTIN, E., ETIENNE, J.P.
Etude comparée des critères biologiques et histologiques au cours des
hépatites chroniques. Propositions d'un classement des lésions
histologiques en grades.
Gastroenterol.Clin.Biol., 1978, 2, 153-164.
- 254 - LEVINE, R.A., PAYNE, M.A.
Homologous serum hepatitis in youthful heroin users.
Ann.Intern.Med., 1960, 53, 164.
- 255 - LEWIS, J.M., BRANDON, J.M., GORENC, T.J.
Hepatitis B - a study of 200 cases positive for the hepatitis B Ag
Am.J.Dig.Dis., 1973, 18, 921-929.

- 256 - LEWIS, J.H., MAXWELL, N.G., BRANDON, J.M.
Jaudnice . . . and hepatitis B antigen/antibody in hemophilia.
Transfusion, 1974, 14, 203-211.
- 257 - LINDBERG, J., LINDHOLM, A., LUNDIN, P., IWARSON, S.
Trigger factors and HLA antigens in chronic active hepatitis.
Br.Med.J., 1975, 4, 77-79.
- 258 - LINDBERG, J., FROSNER, G., HANSSON, B.G., HERMODSSON, S., IWARSON, S.
Serologic markers of hepatitis A and B in chronic active hepatitis.
Scand.J.Gastroenterol., 1978, 13, 525.
- 259 - LING, C.M., OVERBY, L.R.
Prevalence of hepatitis B virus antigen as revealed by direct radioimmune
assay with 125 I-antibody.
J.Immunol., 1972, 109, 834.
- 260 - LOCARNINI, S.A., GUST, I.D., FERRIS, A.A., SCOTT, A.C., WONG, M.L.
A prospective study of acute viral hepatitis with particular reference
to hepatitis A.
Bull.Wld.Hlth.Org., 1976, 54, 199-206.
- 261 - LOCARNINI, S.A., FERRIS, A.A., LEHMANN, N.I., GUST, I.D.
The antibody response following hepatitis A infection.
Intervirology, 1977, 8, 309.
- 262 - MACAULIFFE, V.J., PURCELL, R.H., LEBOUVIER, G.L.
E a third hepatitis B antigen.
N.Engl.J.Med., 1976, 294, 779-782.
- 263 - MACAYA, G., VISONA, K.A., VILLAREJOS, V.
Dane particles and associated DNA polymerase activity in saliva of
chronic hepatitis B carriers.
J.Med.Virol., 1979, 4, 291-302.

- 264 - Mac CALLUM, F.O.
Early studies of viral hepatitis.
Brit.Med.Bull., 1972, 28, 105-108.
- 265 - Mac COLLUM, R.W.
Serum antigens in viral hepatitis.
J.Infect.Dis., 1969, 20, 641.
- 266 - MACKAY, I.R., TAFT, L.I., COWLING, D.C.
Lupoid hepatitis.
Lancet, 1956, I, 1323-1330.
- 267 - MACKAY, I.R., WOOD, I.J.
Lupoid hepatitis : a comparison of 22 cases with other types chronic liver disease.
Q.J.Med., 1962, 31, 485-507.
- 268 - MACKAY, I.R., MORRIS, P.J.
Association of autoimmune active chronic hepatitis with HLA 1,8.
Lancet, 1972, II, 793-795.
- 269 - MACQUARIE, M.B., FORGHANI, B., WOLOCHON, D.
Hepatitis B transmitted by a human bile
JAMA, 1974, 237, 723-724.
- 270 - MADDREY, W.C., BOITNOTT, J.K.
Isoniazid hepatitis.
Ann.Intern.Med., 1973, 70, 1-12.
- 271 - MADDREY, W.C., BOITNOTT, J.K.
Drug induced chronic liver disease.
Gastroenterology, 1977, 72, 1348-1353.
- 272 - MADDREY, W.C., BOITNOTT, J.K.
Drug induced chronic hepatitis and cirrhosis .Progress in liver diseases,
edited by H.Popper, F. Schaffner, Grune et Shatton, New York, 1979, 6, 595.

- 273 - MAGNIUS, L.O., ESPMARK, A.
A new antigen complex co-occurring with Australia antigen.
Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1972, Section B 80, 335.
- 274 - MAGNIUS, L.O., ESPMARK, A.
New specificities in Australia antigen positive sera distinct from the
Le Bouvier determinants.
J. Immunol., 1972, 109, 1017.
- 275 - MAIER, K.P., BLUM, H., BECHER, H., BERTHOLD, H., HERZ, R., PAUSCH, J.,
URBANKE, R., GEROK, W.
Immunosuppressive therapy in patients with chronic active liver disease
due to Non-A, Non-B virus infection.
14th meeting of the European Association for the Study of the Liver.
Düsseldorf, 1979, 214.
- 276 - MALLORY, A., FRANCK, B.W., KERN, F. Jr.
Oxyphenisatin and chronic active hepatitis.
N. Engl. J. Med., 1971, 285, 1266.
- 277 - MANNUCCI, P.M.
Post-transfusion hepatitis after prothrombin complexe concentrates.
Lancet, 1979, I, 1146.
- 278 - MARSIDI, I., RICHERSON, H.B., ANURAS, S.
Nitrofurantoin induced chronic active hepatitis.
Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Disease.
New Orléans, 1979.
- 279 - MARTINI, G.A., REITER, H.J., KALBFLEISH, H.
Acute and chronic non-A, non-B hepatitis.
International Symposium on Viral Hepatitis. München, 1979.
- 280 - MASUDA, T., SUGA, S., KODAMA, M., ISOKAWA, T., MIHARA, K., KUNO, S.,
TAMAMURA, K.
Clinical observations of the HBe antigen and anti HBe.
Iryo, 1978, 32, 55-60.

- 281 - MATHIESEN, L.R., HARDT, F., DIETRICHSON, O., PURCELL, R.H., WONG, D., SKINHOJ, P., NIELSEN, J.O., ZOFFMANN, H., IVERSEN, K.
The role of acute hepatitis A, B and non-A, non-B in the development of chronic active liver disease.
14th meeting of the European Association for the Study of the Liver. Düsseldorf, 1979, 55.
- 282 - MATHIESEN, L.R., SKINHOJ, P., HARDT, F., NIELSEN, J.O., SLOTH, K., ZOFFMANN, H., MOLLER, A.M., WONG, D., PURCELL, R.H. and the Copenhagen hepatitis acuta programme
Epidemiology and clinical characteristics of acute hepatitis types A, B and Non-A, Non-B.
Scand.J.Gastroenterol., 1979, 14, 849-856.
- 283 - MATHIESEN, L.R., SKINHOJ, P., NIELSEN, J.O., PURCELL, R.H., WONG, D., RANEK, L.
Hepatitis type A, B, and non-A, non-B in fulminant hepatitis.
Gut, 1980, 21, 72-77.
- 284 - MATHIESEN, L.R., PAPA-EVANGELOU, G., PURCELL, R.H., GRAMMATIKOPOULOS, D., CONTOYANNES, P., WONG, D.
Etiological characterization of hepatitis B surface antigen negative hepatitis among adult patients in Athens, Greece.
J.Clin.Microbiol., 1980, 11, 297-300.
- 285 - MATTHIEW, E.B., DIETZMAN, D.E., MADDEN, D.L., NEWMAN, S.J., SEVER, J.L., NAGLER, D., ROUTONS, S.M., ROTANSKI, M.
A major epidemic of infectious hepatitis in an institution for the mental retarded.
Am.J.Epidemiol., 1973, 98, 199-215.
- 286 - MAUPAS, P., COURSAGET, P., GOUDEAU, A., DRUCKER, J., SANKALE, M.; LINHARD, J., DIEBOLT, G.
Hepatitis B virus and primary liver carcinoma. Evidences for a filiation hepatitis B, cirrhosis and primary liver cancer.
Ann.Microbiol. (Institut Pasteur), 1977, 128, A, 245-253.

- 287 - MAUPAS, Ph., COURSAGET, P., GOUDEAU, A., DRUCKER, J., DUBOIS, F., BINET, F.
Hepatitis Non-A, Non-B: données épidémiologiques et cliniques.
Recherches étiologiques.
In : l'Hépatite Virale . XIIIe Congrès Français de Médecine - Liège.
Masson, Paris, 1979, 83-91.
- 288 - MEHROTRA, R., SRIVASTAVA, A.N., MEHROTRA, R.M.L.
Clinicopathologic study of chronic hepatitis.
Indian J.Med.Res., 1979, 69, 781.
- 289 - MENEGETTI, F., PORNARO, E., BERTAGGIA, A., ONGARO, G.
HBs Ag investigation in commercial preparations containing gamma globulins.
G.Mal.Infett., 1977, 29, 1027-1030.
- 290 - MERIGAN, T.C., ROBINSON, W.S.
Antiviral therapy in HBV infection.
In Viral Hepatitis, p.575 and 681. Edited by Vyas, Cohen and Schmid.
Franklin Institute Press, publ.1978.
- 291 - MERY, J.P., SIMON, N., COUROUCE, A.M.
Hépatites non-A, non-B chez les hémodialysés chroniques. 5 observations.
Nouv.Presse Med., 1979, 48, 3973.
- 292 - MEYER, F., TREPO, C., SEPETJAN, M.
Responsabilité respective de la consommation d'alcool et du virus de l'hépatite B dans le cancer primitif du foie.
Lyon Med., 1979, 242, 193-197.
- 293 - MEYERS, J.D., DIENSTAG, J.L., PURCELL, R.H., THOMAS, E.D., HOLMES, K.K.
Parenterally transmitted non A, non B hepatitis and epidemic reassessed.
Ann.Intern.Med., 1977, 87, 57-59.
- 294 - MEYER ZUM BUSCHENFELDE, K.H., MIESCHER, P.A.
Liver specific antigens, purification and characterization.
Clin.Exp.Immunol., 1972, 10, 89.

- 295 - MEYER ZUM BUSCHENFELDE, K.H., ALBERTI, A., ARNOLD, W., FREUDENBERG, J.
Organ specificity and diagnostic value of cell-mediated immunity
against liver-specific protein : studies in hepatic and non hepatic diseases
Klin.Wschr., 1975, 53, 1061-1067.
- 296 - MEYER ZUM BUSCHENFELDE, K.H., MANNS, M., HUTTEROTH, T.H., HOPF, U.
ARNOLD, W.
LM A and LSP. Two different target antigens involved in the immuno-
pathogenesis of chronic active hepatitis.
Clin.Exp.Immunol., 1979, 32, 205.
- 297 - MICHEL, H.
L'hépatite chronique persistante A et B.
In : l'Hépatite Virale.
42ème Congrès Français de Médecine, Liège 1979.
Eds Masson, Paris, 1979, p.129-150.
- 298 - MILLER, D.J., KLEBER, H., BLOOMER, J.R.
Chronic hepatitis associated with Drug-Abuse-Significance of hepatitis B
virus.
Yale, J.Biol., 1979, 52, 135-140.
- 299 - MILLER, W.J., PROVOST, P., Mac ALEER, W.J., ITTENSOHN, O.L., VILLAREJOS, V.M.,
HILLEMANN, M.R.
Specific immune adherence assay for human hepatitis A antibody. Application
to diagnostic and epidemiologic investigations.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1975, 149, 254.
- 300 - MISTILIS, S.P., BLACKBURN, C.R.B.
Active chronic hepatitis.
Am.J.Med., 1970, 48, 484-495.
- 301 - MIYAKAWA, Y., MAY.
Characterization and clinical signification of HBe antigen.
In : Viral Hepatitis. Vyas, G.N., Cohen, S.N., Schmid, R. Editeurs.
Franklin Institute Press, Philadelphia, 1979, p. 193-201.

- 302 - MORGADO,A.F., DA FONTE,J.G.
An outbreak of hepatitis attributable to inoculation with contaminated gamma globulin.
Bull.Pan.Am.Health Org.,1979, 13, 177-186.
- 303 - MORITSUGU,Y., DIENSTAG,J.L., VALDESUSO,J.
Purification of hepatitis A antigen from feces and detection of antigen and antibody by immune adherence hemagglutination.
Infect.Immun., 1976, 13, 898-908.
- 304 - MOSLEY,J.W.
Hepatitis types B and Non-B. Epidemiologic background.
JAMA, 1975, 233, 967-969.
- 305 - MOSLEY,J.W.
The epidemiology of viral hepatitis - an overview.
Am.J.Med.Sci.,1975, 270, 253-270.
- 306 - MOSLEY,J.W., REDEKER,A.G., FEINSTONE,S.M., PURCELL,R.H.
Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis.
N.Engl.J.Med., 1977, 296, 75-78.
- 307 - MULLER,R., STEPHAN,B., HELMSTEDT,D.
Occurence of viral hepatitis type B and type Non-B in three patients.
J.Infect.Dis.,1975, 132, 195-199.
- 308 - MULLER,R., KRAMER,R., WILLERS,H., KNOCKE,K.W., STANGEL, W., DEICHER,H., HOPKEN,W.
An epidemiologic study about viral hepatitis in the region of Hannover. In transmissible disease and blood transfusion.
Greenwalt,T.J., Janieson, G.A. Eds.,Grune and Straton, New York,1975, 57.
- 309 - MULLER,R., WILLERS,H., KNOCKE,K.W., HOPKEN,W., DEICHER,H.
Die epidemiologie des virus hepatitis in Raum Hannover.
Transfusionsmed. Immunhoematol., 1973, 3, 33-39.

- 310 - MULLER,R., WILLERS,H., HOPKEN,W.
Seroepidemiologie der akuten virushepatitis.
Münch.Med.Ubchr., 1978, 120, 517-520.
- 311 - MULLER,R., WILLERS,H., FREISE,J., HOPKEN,W.
Wie häufig ist eine chronische Hepatitis als Folge der akuten
Virushepatitis A und des Hepatitis Non-A-Non-B.
Zeitschrift für Gastroenterologie, 1978, 12, 760-767.
- 312 - MULLER,R., WILLERS,H., KNOCKE,K.W., SIPOS,S., HOPKEN,W.
Epidemiologie und Prognose der Hepatitis Non-A, Non-B.
Dtsch. med.Wschr., 1979, 104, 1471-1474.
- 313 - MURPHY,F.A.
Pathology on Ebola virus infection.
Colloque d'Anvers, 1977.
- 314 - MURRAY,R., DIEFENBACH,W.C.L., RATNER,F., LEONE,N.C., OLIPHANT,J.W.
Hepatitis carrier state 2. Confirmation of carrier state by transmission
experiments in volunteers.
JAMA, 1954, 154, 1072-1074.
- 315 - MURRAY-LYON,I.M., STERN,R.B., WILLIAMS,R.
Controlled trial of prednisone and azatioprine in active chronic
hepatitis.
Lancet, 1973, I, 735-737.
- 316 - NAHMIAS,A., DOWDLE,W.R., JOSEY,W.E., NAIB,Z.M., PAINTER,L.M., LUCE,C.
New born infectious with herpes virus hominis type 1 and 2
J.Ped.,1969, 75, 1194.
- 317 - NAKAMURA,S., SATO,T.
Acute hepatitis B after administration of gammaglobulin.
Lancet, 1976, I, 478.

- 318 - NEEFE, J.R., NORRIS, R.F., REINHOLD, J.G., MITCHELL, C.B., HOWELL, D.S.
Carriers of hepatitis virus in the blood and viral hepatitis in whole blood recipients. Studies on donors suspected as carriers of hepatitis virus and as sources of post transfusion viral hepatitis.
JAMA, 1954, 154, 1066-1071.
- 319 - NIELSEN, J.O., FABER, V., POULSEN, H., CHRISTOFFERSEN, P., DIETRICHSON, O. ELLING, P., IVERSEN, K., JUHL, E., PETERSEN, P.
Acute viral hepatitis : a comparative study of clinical, biochemical, morphological and immunological features in patients with and without Australia Antigen.
Scand.J.Infect.Dis., 1975, 7, 173.
- 320 - NORKRANS, G., FROSNER, G., HERMODSSON, S., NENONEN, N., IWARSON, S.
The epidemiological pattern of hepatitis A, B and Non-A, Non-B in Sweden.
Scand.J.Gastroenterol., 1978, 13, 873.
- 321 - NORKRANS, G.
Clinical epidemiological and prognostic aspects of hepatitis A, B and Non-A, Non-B.
Scand.J.Infect.Dis. Suppl. 17, 1978.
- 323 - NORKRANS, G., FROSNER, G., HERMODSSON, S., IWARSON, S.
Clinical epidemiological and prognostical aspects of hepatitis Non-A, Non-B. A comparison with hepatitis A and B.
Scand.J.Infect.Dis., 1979, 139, 259-264.
- 324 - NORKRANS, G., FROSNER, G., HERMODSSON, S., IWARSON, S.
Multiple hepatitis attacks in drug addicts.
JAMA, 1980, 243, 1056-1058.
- 325 - NOVAK, R., FELDMAN, S., WILBER, R., KALWINSKY, D., HAYES, A., JOHNSON, W. MEMPHI, S.
Isolated severe cytomegalovirus hepatitis in a child with neuroblastoma.
Clin.Pediat., 1979, 18, 267

- 326 - O'GORMAN,T., KOFF,R.S.
Salicylate hepatitis.
Gastroenterology, 1977, 72, 726-728.
- 327 - OKADA,K., KAMIYA,I., INOMATA,M.
e antigen and anti e in the serum of asymptomatic carrier mothers as
indicator of positive and negative transmission of hepatitis B virus
to their infants.
N.Engl.J.Med.,1976, 294, 746-749.
- 328 - OKOCHI,K., MURAKAMI,S.
Observations on Australia antigen in Japanese.
Vox.Sang.,1968, 15, 374-375.
- 329 - OMATA,M., AFROUDAKIS,A., LIEW,C.T., ASHCAVAI,M., PETERS,R.L.
Comparison of serum hepatitis B surface antigen (HBs Ag) and serum
anti core with tissue HBs Ag and hepatitis B core antigen (HBc Ag)
Gastroenterology, 1978, 75, 1003-1009.
- 330 - OSTERHOLM,M.T., MAX,B.J., HANSON,M.,POLESKY,H.F.
Potential risk of salivary-mediated viral hepatitis type B transmission
from oral exposure to fomites.
J.Hyg.Comb., 1979, 83, 487-490.
- 331 - PAGE,A.R., SHARP,H.L., GREENBERG,L.J., YUNIS,E.J.
Genetic analysis of patients with chronic active hepatitis.
J.Clin.Invest., 1975, 56, 530-535.
- 332 - PALIARD,P., VITREY,D., FOURNIER,G., BELHADJALI,PATRICOT,L., BERGER,F.
Perhexiline maleate-induced hepatitis.
Digestion, 1978, 17, 419-427.
- 333 - PALMER,P.E., WOLFE,H.J., GHERARDI,G.J.
Hepatic changes in adult 1 antitrypsin deficiency.
Gastroenterology, 1973, 65, 284-293.

- 334 - PELLER,P., GOETZ,O.
Affections hépatiques et infections à cytomégalovirus.
Med.Hyg., 1976, 1211 1510.
- 335 - PEROL,Y.
Maladie à cytomégalovirus.
Sem.Hôp.Paris, 1977, 53, 472-476.
- 336 - PERRAS,S.T., POUPARD,J.A., BYRNE,E.B., NAST,P.R.
Lack of transmission of hepatitis Non-A, Non-B by CPR Manikins.
N.Engl.J.Med., 1980, 302, 118-119.
- 337 - PERRILLO,R.P.
Epidemiology of Non-A, Non-B hepatitis in post-transfusion hepatitis
leading to chronic hepatitis.
Clinical Conference
Gastroenterology, 1978, 75, 738-739.
- 338 - PETERS,C.J., JOHNSON,K.M.
Serum immunoglobulin levels in Australia antigen positive and Australia
antigen negative hepatitis.
Clin.Exp.Immunol., 1972, 11, 381.
- 339 - PETRES,R.L.
Viral hepatitis : a pathologic spectrum.
Am.J.Med.Sci.,1975,270, 17-31.
- 340 - PETRILLI,F.L.,CROVARI,P., DE FLORA,S.
Hepatitis B in subjects treated with a drug containing immunoglobulin.
J.Infec.Dis.,1977, 135, 252-258.
- 341 - PICARRI,G.G.,Del MONTE,P.R., ROCCUZZO,S., D'IMPERIO,N., FORMICA,G.
PIEMONTESE,A., SARTI,F.
The incidence of serum anti HBc and anti HBs and tissue HBc Ag in HBs Ag
negative patients with liver diseases.
14th Meeting of the European Association for the Study of the Liver.
Düsseldorf, 1978, p.248.

- 342 - PIROTTE,J., RUYTERS,L., SALMON,J.
Etude des immunoglobulines sériques dans l'hépatite chronique et la cirrhose.
Rev.Franc.Gastroenterol., 1971, 70, 39-48.
- 343 - PIROTTE,J., RAUBER,G., RUYTERS,L.
Hépatique chronique persistante et hépatite chronique agressive.
Corrélation entre l'aspect histologique, le tableau clinique et les données biologiques et immunologiques.
Arch.Fr.Mal.App.Dig.,1972, 61, 7-18.
- 344 - POLLARD,R.B., SMITH,J.L., NEAL,A., GREGORY,P.B., MERIGAN,T.C., ROBINSON,W.S.
Effect of Vidarabine on chronic hepatitis B virus infection.
JAMA, 1978, 239, 1648-1650.
- 345 - POPPER,H., SCHAFFNER,F.
The vocabulary of chronic hepatitis.
N.Engl.J.Med.,1971, 284, 1154-1156.
- 346 -POPPER,H., SCHAFFNER,F.
Chronic hepatitis : taxonomic,etiologic and therapeutic problems.
Prog.Liv.Dis., 1976, 5, 531-558.
- 347 - POULSEN,H., CHRISTOFFERSEN,P.
Abnormal bile duct epithelium in liver biopsies with histological signs of viral hepatitis.
Acta.Path.Microbiol.Scand., 1969, 76, 383-390.
- 348 - POULSEN,H., CHRISTOFFERSEN,P.
Abnormal bile duct epithelium in chronic aggressive hepatitis and cirrroses. A review of morphology and clinical, biochemical and immunologic features.
Human Pathol.,1972, 3, 217-225.

- 349 - POUPON,R., LONGCHAL,C., DARNIS,F.
Hépatite chronique associée à la prise prolongée de papavérine.
Gastroenterol.Clin.Biol., 1978, 2, 305-308.
- 350 - PRINCE,A.M.
An antigen detected in the blood during the incubation period of
serum hepatitis.
Proc.Nat.Acad.Sci., U.S.A. 1968, 60, 814-821.
- 351 - PRINCE,A.M.
Role of serum hepatitis virus in chronic liver disease.
Gastroenterol., 1971, 60, 913-921.
- 352 - PRINCE,A.M., SZMUNESS,W., MILLIAN,S.J., DAVID,D.S.
A serologic study of cytomegalovirus infections associated with
blood transfusions.
N.Engl.J.Med.,1971, 284, 1125-1131.
- 353 - PRINCE,A.M., BROTMAN,B., GRADY,G.F., KUHNS,W.J., HAZZI,C., LEVINE,R.W.
MILLIAN,S.J.
Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological
evidence of exposure to hepatitis B virus.
Lancet, 1974, II, 241-246.
- 354 - PRINCE,A.M., BROTMAN,B., VANDENENDE,M.C., RICHARDSON,L., KELLNER,A.
Non-A, Non-B hepatitis : identification of a virus specific antigen
and antibody. A preliminary report.
In : Viral Hepatitis. VYAS,G.N., COHEN,S.N., and SCHMID,R. Eds
The Franklin Institute Press - Philadelphia, 1978, p.633-640.
- 355 - PRINCE,A.M., BROTMAN,B., GRADY,G.F., KUHNS,W.J., HAZZI,C., LEVINE,R.W.,
MILLIAN,S.J.
Post-transfusion viral hepatitis caused by an agent on agents other than
hepatitis B virus or hepatitis A virus. Impact on efficiency of present
screening methods.
In : Viral Hepatitis. VYAS,G.N., COHEN,S.N.,and SCHMID,R. Eds
The Franklin Institute Press - Philadelphia, 1978, p.419-421.

- 356 - PROVOST,P.J., ITTENSOHN,O.L., VILLAREJOS,V.M., HILLEMANN,M.R.
A specific complement fixation test for human hepatitis A
employing CR 326 virus antigen. Diagnosis and epidemiology.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.,1975, 148, 962-969.
- 357 - PURCELL,R.H., WALSH,J.H., HOLLAND,P.V., MORROW,A.G., WOOD,S.,
CHANOCK,R.M.
Seroepidemiological studies of transfusion-associated hepatitis.
J.Infect.Dis.,1971, 123, 406-413.
- 358 - PURCELL,R.H., GERIN,J.L., AIMEDIA,J.B., HOLLAND,P.V.
Radioimmunoassay for the detection of the score of the Dane particle
and antibody to it.
Intervirology,1974, 2, 231-243.
- 359 - PURCELL,R.H., WONG,D.C., MORITSUGU,Y., DIENSTAG,J.L., ROUTENBERG,J.A.,
BOGGS,J.D.
A microtiter solid-phase radioimmunoassay for hepatitis A antigen and
antibody.
J.Immunol.,1976, 116, 349-356.
- 360 - PURCELL,R.H., ALTER,H.J., DIENSTAG,J.L.
Non-A,Non-B hepatitis.
Yale. J.Biol.Med.,1976, 49, 243-250.
- 361 - RAKELA ,J.,MOSLEY,J.W., REDEKER,A.G.
The role of hepatitis A virus in fulminant viral hepatitis.
Gastroenterology, 1975, 69, 854.
- 362 - RAKELA,J., NUGENT,E., MOSLEY,J.W.
Viral hepatitis : enzyme assays and serologic procedures in the study
of an epidemic hepatitis.
Am.J.Epidemiol.,1977, 106,493-501.
- 363 - RAKELA,J., REDEKER,A.G.
Long-term follow-up after HBs Ag negative hepatitis.
Gastroenterology, 1977, 73, 1241.

- 364 - RAKELA, J., REDEKER, A.G., EDWARDS, V.M., DECKER, R., OVERBY, L.R., MOSLEY, J.W.
Hepatitis A virus infection in fulminant hepatitis and chronic active hepatitis.
Gastroenterology, 1978, 74, 878-882.
- 365 - RAKELA, J., REDEKER, A.G.
Chronic liver disease after acute Non-A, Non-B viral hepatitis.
Gastroenterology, 1979, 77, 1200-1202.
- 366 - RASANEN, V., SAIKKU, P.
Cytomegalovirus hepatitis.
Lancet, 1967, 2, 772.
- 367 - RAY, M.B., DESMET, V.J., FEVERY, J.
Hepatitis B surface antigen (HBs Ag) in the liver of patients with hepatitis : a comparison with serological detection.
J.Clin.Pathol., 1976, 29, 89-93.
- 368 - RAY, M.B., DESMET, V.J., BRADBURN, A.F., DESMYTER, J., FEVERY, J., DE GROOTE, J.
Differential distribution of hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antigen in the liver of hepatitis B patients.
Gastroenterology, 1976, 71, 462-467.
- 369 - READ, A.E., SHERLOCK, S., HARRISON, C.V.
Active "juvenile" cirrhosis considered as part of a systemic disease and the effect of corticosteroid therapy.
Gut, 1963, 4, 378-393.
- 370 - REBOUL, M.C.
Les hépatites chroniques : étude anatomo-clinique immuno-biologique, pronostique et thérapeutique.
Thèse, N°317, LYON 1978.
- 371 - REDEKER, A.G.
Chronic viral hepatitis.
In : VYAS, G.N., PERKINS, H.A., SCHMID, R. Eds. Hepatitis and Blood Transfusion. New York, Grune and Stratton, 1972, p.55-60.

- 372 - REDEKER, A.G.
Chronic Hepatitis. Symposium on Diseases of the Liver.
Med.Clin.North America., 1975, 59, 863.
- 373 - REDEKER, A.G.
Viral Hepatitis. Clinical aspects.
Am.J.Med.Sci., 1975, 270, 9-16.
- 374 - REYNOLDS, T.B., PETERS, R.L., YAMADA, S.
Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative, oxyphenisatin.
N.Engl.J.Med., 1971, 285, 813-820.
- 375 - RIZZETO, M., RIVELLIO, C., SURIANI, R., VERME, G.
Intrahepatic localization of the surface and core antigenic determinants associated with hepatitis B virus in biopsy samples of patients with liver disease.
Ric.Clin.Lab. , 1976, VI, 41-54.
- 376 - ROBINSON, W.S., SATTler, F., SIDDIQUI, A.
The structure of hepatitis B virus and its DNA International Symposium on Viral Hepatitis, München, 1979, Abstracts, p.10-11.
- 377 - ROSENBERG, D.M., NELSON, F.A.
Acetaminophen and liver disease.
Am.J.Intern.Med., 1978, 88, 129.
- 378 - ROSSITER, S.J., CRAIG MILLER, D., RANEY, A.A., OYER, P.E., REITZ, B.A., STINSON, E.B., SHUMWAY, N.E.
Hepatitis risk in cardiac surgery patients receiving factor IX concentrates
J.Thorac.Cardiovasc. Surg., 1979, 78, 203-207.
- 379 - ROSSLE, R.
Entzündungen der Leber.
In : Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.
Ed. Henke, F., Lubarsch, O., Bd V, 1, S. 1930, 249.

- 380 - RUSSEL,R.I., ALLAN,J.G., PATRICK,R.
Active chronic hepatitis after chlorpromazine ingestion.
Brit.J.Med., 1973, 1, 655-656.
- 381 - SAINT,E.G., KING,W.E., JOSKE,R.A., FINCKH, E.S.
The course of infection hepatitis with special reference to prognosis
and the chronic stage.
Austr.Ann.Med.,1953, 2, 113-127.
- 382 - SANCHEZ-Tapias, J.M., BRUGUERA,M., CABALLERIA,J., BALLESTA,A., RODES,J.
Hepatitis B virus infection in HBs Ag (-) chronic liver disease
in alcoholic and non alcoholic subjects.
Meeting of the European Association for the Study of the Liver,
Düsseldorf, 1979, 268.
- 383 - SCHALM,S.W., SUMMERSKILL,W.H., GITNICK,G.L., ELVEBACK,L.R.
Contrasting features and responses to treatment of severe chronic active
liver disease with and without hepatitis Bs antigen.
Gut, 1976, 17, 781-786.
- 384 - SCHEUER,P.J.,THALER, H.
Acute and chronic hepatitis revisited : review by an International Group.
Lancet, 1977, 2, 914-919.
- 385 - SCHEUER,P.J.
Chronic hepatitis : a problem for the pathologist.
Histopathology, 1977, 1, 5-19.
- 386 - SIHLOAK, M., LEHMANN,H.
Non-A, Non-B hepatitis in post-transfusion hepatitis.
14th Meeting of the European Association for the Study of the Liver.
Düsseldorf, 1979, p. 54.

- 387 - SCHMIDT,E., SCHMIDT,F.W.

Optimal bedingungen zur bestimmung der transaminasen und der creatin-phosphokinase im serum und ihre konsequenzen für die diagnostik.

Z.Analyt.Chem.,1968, 243, 398.

- 388 - SCHUUMAN,H.J., VOGTEN,A.J.M., SCHALM,S.W.

Specificity and sensitivity of the liver cell membrane auto antibody assay.

14th Meeting of the European Association for the Study of the Liver.
Düsseldorf, 1979, 13.

- 389 - SCOTT,J., GOLLAN,J.L., SAMOURIAN,S., SHERLOCK,S.

Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis.

Gastroenterology, 1978, 74, 645-651.

- 390 - SEEFF, L.B., ZIMMERMAN,H.J., WRIGHT, E.C., Mc COLLUM,R.W. and Members of V.A. Hepatitis Cooperative Study Group, VA Cooperative study of post transfusion hepatitis, 1969-1974 : Incidence and characteristics of hepatitis and responsible risk factors.

Am.J.Med.Sci., 1975, 270, 355-362.

- 391 - SEEFF,L.B., WRIGHT,E.C.

Corticosteroid therapy for chronic active hepatitis (editorial).

Ann.Intern.Med.,1976, 85, 523-525.

- 392 - SEEFF,L.B., ZIMMERMAN,H.J., WRIGHT,E.C., FINKELSTEIN,J.D., GARLIA-PONT,P. GREENLEE,H.B., DIETZ,A.A., LEEVY,C.M., TAMBURRO,C.H., SCHIFF,E.R., SCHIMMEL,E.M., ZEMEL,R., ZIMMON,D.S., Mc COLLUM,R.W.

A randomized double blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis.

Gastroenterology, 1977, 72, 111-121.

- 393 - SEEF,L.B., WRIGHT,E.C., ZIMMERMAN,H.J., HOOFNAGLE,J.H., DIETZ,A.A., FELSHER,B.F., GARCIA-PONT,P.H., GERETY,R.J., GREENBEE,H.B., KIERNAN,T., LEEVY,C.M., NATH,N., SCHIFF, E.R., SCHWARTZ,C., TABOR,E., TAMBURRO, C., VIAHCEVIC,Z., ZEMEL,R., ZIMMON,D.S.

Post-transfusion hepatitis 1973-1975. A veterans administration cooperative study. In:Viral Hepatitis, G.N.Vyas,S.N. Cohen,R.Schmid,Eds. The Franklin Institute Press, Philadelphia, 1978, p. 371-381.

- 394 - SHARP, J.R., ISHAK, K.G., ZIMMERMAN, H.J.
Chronic active hepatitis and severe hepatic necrosis associated with Nitrofurantoin.
Ann. Intern. Med. , 1980, 92, 14-19.
- 395 - SHERLOCK, S.
Chronic hepatitis.
Gut, 1974, 15, 581-597.
- 396 - SHERLOCK, S.
Predicting progression of acute type B hepatitis to chronicity.
Lancet, 1976, 2, 354-356.
- 397 - SHERLOCK, S., DBE, M.P.
Chronic hepatitis.
Postgrad. Med., 1979, 65, 81.
- 398 - SHERLOCK, S.
Progress report. Hepatic reaction to drugs.
Gut, 1979, 20, 634-648.
- 399 - SHIKATA, T., UZAWA, T., YOSHIWARA, N., AKATSUKA, T., YAMASAKI, S.
Staining methods of Australia antigen in paraffin section : detection of cytoplasmic inclusion bodies.
Jpn. J. Exp. Med., 1974, 44, 25-35.
- 400 - SHIKATA, T., KARASAWA, T., ABE, K., UZAWA, T., SUZYKI, M., ODA, T., IMAI, M., MAYUMI, M., MARITSUJU, Y.
Hepatitis Be antigen and infectivity of hepatitis B virus.
J. Infect. Dis., 1977, 136, 571-576.
- 401 - SHIMIZU, Y.K., FEINSTONE, S.M., PURCELL, R.H., ALTER, H.J., LONDON, W.T.
Non-A, Non-B hepatitis : ultrastructural evidence for two agents in experimentally infected chimpanzees.
Science, 1979, 205, 197-200.

- 402 - SHIRASHI,R., SHIRAISHI,H., TALEDA,A., KIKUCHI,K.,ISHIDA,N.
A new antigen found in NANB post-transfusion hepatitis cases.
Symposium of Viral Hepatitis, San Francisco, 1978.
- 403 - SHIRASHI,R., SHIRAISHI,H., TALEDA, A., ISHIDA,N.
Hepatitis "C" antigen in Non-A, Non-B post-transfusion hepatitis.
Lancet, 1978, II, 853-856.
- 404 - SHOUVAL,D., PENCHAS,S., SANDLER,S.G., MANSOUR,D., ELIAKIM,M.
Chronic active hepatitis in Jerusalem.
Am.J.Gastroenterol., 1978, 69, 70-80.
- 405 - SHOUVAL,D., LEVIJ,I.S., ELIAKIM,M.
Chronic active hepatitis with cholestatic features. I. A clinical
and immunological study.
Am.J.Gastroenterol., 1979, 72, 542-550.
- 406 - SHOUVAL,D., ELIAKIM,M., LEVIJ, I.S.
Chronic active hepatitis with cholestatic features. II . A histo-
pathological study.
Am.J.Gastroenterol., 1979, 72, 551-555.
- 407 - SIDI,S., MICHEL,H., PETERS,R.L., REDEKER,A.G.
L'hépatite chronique persistante : étude anatomo-clinique de 100 malades.
Arch.Fr.Mal.App.Dig., 1974, 63, 285-295.
- 408 -- SIMON,P., MEYRIER,A., MENAULT,M., DOMBAIL,D.
Hépatites non-A,non-B chez les hémodialysés : étiologie médicamenteuse.
Nouv.Presse Med., 1979, 8, 1186.
- 409 - SOLAAS,M.T.
Comparison of small hepatitis B surface antigen particles and human
serum low density lypoprotein molecules by electron microscopy.
Acta Path.Microbiol.Scand. , 1978, 86, 125-129 - Sect.B.

- 410 - SOLOWAY,R., BAGGENSTOSS,A.M., SCHOENFIELD,L.J., SUMMERSKILL,W.H.J.
Observer error and sampling variability tested in evolution of
hepatitis and cirrhosis by liver biopsy.
Am.J.Dig.Dis., 1971, 18, 1082-1086.
- 411 - SOLOWAY,R., SUMMERSKILL,W.H.J., BAGGENSTOSS,A.H.
Clinical biochemical and histological remission of severe chronic active
liver disease : a controlled study of treatment and early prognosis.
Gastroenterology, 1972, 63, 820-833.
- 412 - SOLOWAY,R.D., SUMMERSKILL, W.H.J.,
Chronic active liver disease :classification and treatment.
Post.Grad.Med., 1973, 53, 88-94.
- 413 - STERN,H.
Cytomegalovirus and EB virus infections of the liver.
Br.Med.Bull., 1972, 28, 180-185.
- 414 - STERNLIEB,I., SCHEINBERG,I.H.
Chronic hepatitis as a first manifestation of Wilson's disease.
Ann.Intern.Med.,1972, 76, 59-64.
- 415 - SUMMERSKILL,W.H.J., BAGGENSTOSS,A.M., SCHOENFIELD,L.J.
The variety and interrelationship of chronic post-hepatitic liver
disease with Australia antigen (abstract).
Gastroenterology, 1971, 60, 755.
- 416 - SUMMERSKILL,W.H.J.
Chronic active liver disease re-examined : prognosis hopeful.
Gastroenterology, 1974, 66, 450-464.
- 417 - SUN,S.C., BREASLEY,R.P., ANDERSON,K.E., BERG,H.S., HSU,C.P., LEE,W.C.
Serial liver biopsy observations in hepatitis B antigen carriers by
light and electron microscopy.
Am.J.Dig.Dis., 1976, 21, 366-369.

- 418 - SZMUNESS,W., DIENSTAG,J.L., PURCELL,R.H., PRINCE,A.M., STEVENS,C.E.,
LEVINE,R.W.
Hepatitis type A and hemodialysis. A sero epidemiologic study in 15
US Centers.
Ann.Intern.Med., 1977, 87, 9-12.
- 419 - TABOR,E., GERETY,R.J., DRUCKER,J.A.
Experimental transmission and passage of human Non-A, Non-B hepatitis
in chimpanzees.
In : Viral Hepatitis, G.N.Vyas, S.N. Cohen, R.Schmid, Eds.
Philadelphia, The Franklin Institute Press, 1978, p. 419-421.
- 420 - TABOR,E., GERETY, R.J., DRUCKER,J.A., SEEFF,L.B., HOOFNAGLE,J.H.,
JACKSON,D.R., APRIL,M., BARKER,L.F., PINEDA-TAMONDONG,G.
Transmission of Non-A, Non-B hepatitis from man to chimpanzee.
Lancet, 1978, I, 463-466.
- 421 - TABOR,E., APRIL,M., SEEFF,L.B., GERETY,R.J.
Acute Non-A, Non-B hepatitis. Prolonged presence of the infections
agent in blood.
Gastroenterologie, 1979, 76, 680-684.
- 422 - TABOR,E., MITCHELL,F.D., GOUDEAU,A.M., GERETY,R.J.
Detection of an antigen antibody system in serum associated with
human Non-A, Non-B hepatitis.
J.Med.Virol., 1979, 4, 161-169.
- 423 - TABOR,E., APRIL,M., SEEFF,L.B., GERETY,R.
Acquired immunity to human Non-A, Non-B hepatitis : cross-challenge of
chimpanzees with three infections human sera.
J.Infect.Dis.,1979, 140, 789-793.
- 424 - TABOR,E., SEEFF,L.B., GERETY,R.
Lack of susceptibility of Marmousets to human Non-A, Non-B hepatitis.
J.Infect.Dis.,1979, 140, 794-797.

- 425 - TABOR,E., GERETY,R.J.
Non-A, Non-B hepatitis : new findings and prospects for prevention.
Transfusion, 1979, 19, 669-674.
- 426 - TABOR,E., GERETY,R.J.
Transmission of hepatitis B by immune serum globulin.
Lancet, 1979, II, 1293.
- 427 - TAGE-JENSEN,U., ARNOLD,W., DIETRICHSON,O., HARDT,F., HOPF,U.,
MEYER ZUM BUSCHENFELDE,K.H., NIELSEN,J.O.
Liver-cell-membrane auto antibody specific for inflammatory liver
diseases.
Br.Med.J., 1977, i , 206-208.
- 428 - TAKAHASHI,K., AKAHANE,Y., GOTANDA,T., MISHIRO,T., IMAI,M., MIYAKAWA,Y.,
MAYUMI,M.
Demonstration of hepatitis B e antigen in the core of Dane particles.
J.Immunol., 1979, 122, 275-279.
- 429 - TAKEKOSHI,Y., TANAKA,M., SHIDA,N., SATAKE,Y., SAHEKI,Y., MATSUMOTO,S.
Strong association between membranous nephropathy and hepatitis B
surface antigenemic in Japanese children.
Lancet, 1978, II, 1065-1068.
- 430 - THALER,H.
The natural history of chronic hepatitis. The liver and its diseases.
Edited by F.Schaffner, S. Sherlock, C.M. Leevy. Intercontinental
Medical Book Corporation.
New York, 1974, p.207-215.
- 431 - TOGHILL,P.J., BAILFY,M.E., WILLIAMS, R., ZEEGEN,R., BOWN,R.
CMV hepatitis in the adult.
Lancet, 1967, I, 1351-1354.

- 432 - THOMAS, F.B.
Chronic aggressive hepatitis induced by halotane.
Ann.Intern.Med., 1974, 81, 487-489.
- 433 - THOMAS, H.C., DEVILLIERS, D., POTTER, B.J., HODGSON, J., JAIN, S.,
JEWELL, D.P., SHERLOCK, S.
Immune complexes in acute and chronic liver disease.
Clin.Exp.Immun., 1978, 31, 150.
- 434 - THOMAS, M., GATEAU, P., NUSINOVICI, V., CAROLI, J.
Hépatites chroniques. Rapport de l'antigène Australia et des anticorps
anti-tissus avec l'aspect histologique et l'évolution.
Med.Chir.Dig., 1973, 2, 323-331.
- 435 - THOMSEN, R.
Prognosis of acute viral hepatitis and the correlation of virus-
serological parameters with the course of the disease.
A collaborative study.
International Symposium on Viral Hepatitis. Munich, 1979.
- 436 - THORNTON, A., ZUCKERMAN, A.J., ALMEIDA, J.D.
Chimpanzee model for hepatitis A virus.
Lancet, 1975, II, 226.
- 437 - TOGHILL, P.J., SMITH, P.G., BENTON, P., BROWN, R.C., MATTHEWS, H.L.
Methyldopa liver damage.
Br.Med.J., 1974, 3, 545-548.
- 438 - TOLMAN, K.G.
Nitrofurantoin and chronic active hepatitis.
Ann.Intern.Med., 1980, 92, 119-120.

- 439 - TOLSMA,D.D., BRYAN,J.A.
The economic impact of viral hepatitis in the United States.
Public Health Report, 1976, 91, 349-353.
- 440 - TONDER,M., NONDOY,A., ELGJO,K.
Sulfarramide induced chronic liver disease.
Scand.J.Gastroenterol., 1974, 9, 93-96.
- 441 - TONG,M., NYSTRANS,J.S., REDEKER,A.G., MARSCHALL,G.J.
Failure of transfer factor therapy in chronic active type B hepatitis.
N.Engl.J.Med., 1976, 295, 209.
- 442 - TOUSSAINT,C., THIRY,L., VEREESTRAETEN,P., KINNAERT,P., CAPPEL,R.
DUPONT,E., GEERTRUYDEN,T.
Clinical aspects of infections due to herpesvirus in renal transplants recipients.
Excerpta Medica.publ.Amsterdam,1978.
- 443 - TRIGER,D.R., MILLWARD-SADLER,G.H., CZAYKOWSKI,A.A., TROWELL,J.,
WRIGHT,R.
Alpha-1-antitrypsin deficiency and liver disease in adults.
Q.J.Med.,1976, 45, 351-372.
- 444 - TREPO,O., HANTZ,O., TREPO,D., CHEVALLIER,P., VITVITSKI,L., SEPTEJAN,M.
Demonstration in the serum and liver of hepatitis B surface (HBs Ag) carriers of two distinct antigen components of the e antigen complex respectively located in the nucleus and cytoplasm of hepatocytes.
Gastroenterology, 1976, 71, 931.
- 445 - TREPO,C., MAGNIUS,L.O., SCHAEFFER,R.A., PRINCE,A.M.
Detection of e antigen and antibody : correlation with hepatitis B core antigen liver disease and outcome in hepatitis B infection.
Gastroenterol.,1976,71,804-808.

- 446 - TREPO,C., HANTZ,O., VITVITSKI,L., CHEVALLIER,P.,TREPO,D.
Heterogeneity and significance of HBe Ag. Characterization of third specificity (e3).
Gastroenterology, 1978, 75, 991.
- 447 - TREPO,C.,VITVITSKI,L., HANTZ,O., PRINCE,A.M.
Demonstration in serum and liver of an antigen associated with Non-A Non-B hepatitis.
14th Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Düsseldorf,1979, p.56.
- 448 - TREPO,C.
Les marqueurs sérologiques des hépatites virales.
Med.Int.1979,14, 509-516.
- 449 - TREPO,C., VITVITSKI,L., HANTZ,O., PICHOUUD,C., PRINCE,A.M.
Résultats préliminaires concernant la détection d'un système Ag/Ac sérique précipitant présumé associé aux virus Non-A,Non-B.
In : Hépatite Virale, XIIIe Congrès Français de Médecine - Liège.
Masson, Paris, 1979, 92-95.
- 450 - TREPO,C., VITVITSKI,L.,PICHOUUD,C., PERCHE,G., BEORCHIA,S.,SEPETJAN,M.
BRETTE,R.
Mise en évidence d'un antigène sérique et hépatique au cours des hépatites virales Non-A, Non-B aiguës ou chroniques.
Nouv.Presse Méd. , 1979, 43, 353-354.
- 451 - TREPO,C.
Les hépatites NANB.
Cah.Med.,1979, 5, 53.
- 452 - TREPO,C.
Mécanismes étiopathogéniques des hépatites chroniques actives.
In : 1'Hépatite Virale. 42ème Congrès Français de Médecine, Liège,1979.
Eds.Masson, Paris, 1979, p.165-171.

- 453 - TREPO,C.,VINCENT,C., VITVITSKI,L., BERTHOUX,F., DUPONT,J., REVILLARD,J.P.
 Detection of circulating immune complexes by the ClQ binding activity
 (ClQBA) in liver diseases with or without HBs Ag.
 In : Protides of the biological fluids. Proceeding of the twenty-sixth
 colloquim, 1978.
 Edited by Peeters, H., Pergamon Press, Oxford and New York, 1979,p.371-376.
- 454 - TREPO,C., REVILLARD,J.P., BERTHOUX,F.
 Immune complexes and pathogenesis of hepatitis B virus infection.
 In : Immune reactions in liver diseases. Eddleston,ALWF, Weber JCP,
 William, R. Eds. , Pitman Press, 1979, 69-77.
- 455 - TREPO,C., COUROUCE,A.M.
 Immunologie et immunoprophylaxie des hépatites virales.
 R.C ,1980, 30, 845-858.
- 456 - TREPO,C., VITVITSKI,L., HANTZ,O., GRIMAUD,D.
 Virologie. Virus de l'hépatite Non-A, Non-B : démonstration d'une
 double parenté antigénique et structurale dans le virus de l'hépatite B.
 Cr.Acad.Sci.Paris, T 290 (28 Janvier 1980), Série D, p.343-346.
- 457 - TSIQUAYE,K.N., ZUCKERMAN,A.J.
 New human hepatitis virus.
 Lancet, 1979, I, 1135-1136.
- 458 - TSIQUAYE,K.N., BIRD,R.G., TOVEY,G., WYKE,R.J., WILLIAMS,R., ZUCKERMAN,A.J.
 Further evidence of cellular changes associated with Non-A, Non-B
 hepatitis.
 J.Med.Viral.,1980, 5, 63-72.
- 459 - UTILI,R., BOITNOTT,J.K., ZIMMERMAN,H.J.
 Dantrolene-associated hepatic injury.
 Gastroenterology, 1977, 72, 610-616.

- 460 - VACHON,A., COLOMB,D., TREPO,C.
Purpura rhumatoïde preictérique associé à l'Ag HB.
Nouv.Presse Med.,1976,5, 1426.
- 461 - VARGAS,V., ESTEBAN,R., PEDREIRA,J.D., VILADOMS,J., HERNANDEZ,J.M.,
GUARDIA,J.
Anti hepatitis A antibody in Spain.
Lancet, 1978, II, 583.
- 462 - VARGAS,V., RUIZ,J., ESTEBAN,R., PEDREIRA,J.D., HERNANDEZ,J.M.,
GUARDIA,J., BACARDI,R.
Présence d'Ac anti HBc au cours des hépatites à antigènes Australia
négatifs.
Nouv.Press.Med.,1979, 48, 3756.
- 463 - VEYSSIER,P., SALLES,M.F., CARBON,C., MARIEL,C., DELAVELLE,F.
Hépatite et infection à CMV avec anomalies immunologiques transitoires.
Monographies, Soc.Fr.de Pathol.Infect. 1972.
- 464 - VIDO, I., SELMAIR,H., WILDHIRT,E., ORTMANS,H.
Zur prognose der chronischen hepatitis. I. Formen und entwicklungsstadien.
Dtsch.Med.Wschr.,1969, 94, 2215-2220.
- 465 - VILLAREJOS,V.M., VINOSA,K.A., EDUARTE,C.A., PROVOST,P.J., HILLEMANN,M.R.
Evidence for viral hepatitis other than type A or type B among persons
in Costa Rica.
N.Engl.J.Med.,1975, 293, 1350-1352.
- 466 - VILLAREJOS,V.M.
Sero epidemiologic investigations of human hepatitis caused by A, B,
and a possible third virus.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.,1976, 152, 524-528.

- 467 - VITVITSKI, L., TREPO, C., PRINCE, A.M., BROTMAN, B.
 Detection of virus-associated antigen in serum and liver of patients with Non-A, Non-B hepatitis.
 Lancet, 1979, II, 1263-1267.
- 468 - VOGTEN, A.J.M., SHORTER, R.G., OPELZ, G.
 HLA and cell-mediated immunity in HBs Ag negative chronic active hepatitis.
 Gut, 1979, 20, 523-525.
- 469 - WALKER, J.G., DONIACH, D., ROITT, J.M., SHERLOCK, S.
 Serological test in diagnosis of primary biliary cirrhosis.
 Lancet, 1965, I, 827-831.
- 470 - WALLNOFER, H., SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W.
 Diagnosis of liver disease.
 Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1977.
- 471 - WALSH, J.H., PURCELL, R.H., HORROW, A.G.
 Post-transfusion hepatitis after open-heart operations : incidence after the administration of blood from commercial and volunteer donor populations.
 JAMA, 1970, 211, 261-265.
- 472 - WANDS, J.R., MANN, E., ALPERT, E., ISSELBACHER, K.J.
 The pathogenesis of arthritis associated with acute hepatitis B surface antigen positive hepatitis.
 J.Clin.Invest., 1975, 55, 930-936.
- 473 - WATERS, D.B.
 Hepatitis in Dentistry.
 Brit.Dental J., 1979, 146, 370.
- 474 - WEHRMANN, M., MULLER, R., KRAMER, R., WILLERS, H., KNOCKE, K.W., DEICHER, H., HOPKEN, W.
 Eine epidemiologische Studie über die virushepatitis im Raum Hannover. I. Ergebnisse - 1972/73.
 Med.Klin., 1974, 69, 325-332.

- 475 - WEIMAR,W., HEIJTING,R., SCHALM,S.,VAN BLANKENSTEIN ,M., SCHELLEKENS,H.,
MASUREL,N., EDY,V., BILLIAU,A., DE SOMER,P.
Fibroblast interferon in HBs Ag-positive chronic active hepatitis.
Lancet, 1977,II, 1282.
- 476 - WEIMAR,W., HEIJTINK,R.A., TEN KATE,F.J.P., SCHALM,S.W., MASUREL,N.,
SCHELLEKENS,H.
Double-blind study of leucocyte interferon administration in chronic
HBs Ag positive hepatitis.
Lancet, 1980, I, 336-338.
- 477 - WEWALKA,F., GNAN,F., KRASSNITSKY,O., PESENDORFER,F.
Au/SH antigen in liver disease.
Vox.Sang.,1970, 19, 311-317.
- 478 - WILLING,R.L., HECKER,R.
Oxyptenisation and liver damage.
Med.J.Aust.,1971 , 191, 1179-1182.
- 479 - WOLFE,J.P., METZGER,D.L., GOLDSTEIN,R.C.
Aspirin hepatitis.
Ann.Intern.Med.,1974, 80, 74-76.
- 480 - WOODFORD,P.C., HANSEN,P.A., ROANE,P.R., WARD,T.G.
Characterization of a virus isolated from a case of human infectious
hepatitis.
Am.J.Epidemiol.,1979, 109, 572-581.
- 481 - WRIGHT,R., MCCOLLUM,R.W.,KLATSKIN,G.
Australia antigen in acute and chronic liver disease.
Lancet, 1969, 2,117-121.
- 482 - WRIGHT,R.
Australia antigen and smooth muscle antibody in acute and chronic
hepatitis.
Lancet, 1970, 1, 521-522.

483 - WRIGHT,R.

Chronic Hepatitis.

Br.Med.Bull.,1972, 28, 120-124.

484 - WRIGHT,E.C., SEEFF,L.B., BERK,P., JONES,E., PLOTZ,P.H.

Treatment of chronic active hepatitis : an analysis of three controlled trials.

Gastroenterology, 1977, 73, 1422-1430.

485 - WYKE,R.J., TSIQUAYE,K.N., THORNTON,A., WHITE,Y., PORTMANN,B.,

DAS,P.K., ZUCKERMAN,A.J., WILLIAMS,R.

Transmission of NANB hepatitis to chimpanzees by factor IX concentrates after fatal complications in patients with chronic liver disease.

Lancet, 1979, I, 520-524.

486 - YAMADA,G., NAKANE,P.K.

Hepatitis B core and surface antigens in liver tissue : light and electron microscopic localization by the peroxidase-labeled antibody method.

Lab.Invest.,1977, 36, 649-659.

487 - YAMADA,G., FEINBERG,L.E., NOKANE,P.K.

Hepatitis B : cytologic localization of virus antigens and the role of the immune response.

Hum.Path.,1978, 9, 93-109.

488 - ZIMMERMAN,H.J.

Liver injury induced by chemicals and drugs.

In Gastroenterology, W.D. Saunders Company Ed. Philadelphia, London, Toronto, 1976, III, 299-341.

489 - ZUCKERMAN,A.J.

The milan Antigen.

In : Human Viral Hepatitis. American Elsevier Publishing Co.Inc.

New York, U.S.A., 1975, 395-403.

490 - ZUCKERMAN,A.J.

Hepatitis B vaccine. A note of caution.

Nature, 1975, 255, 104-105.

- 491 - BERNUAU J :
Hépatites dues aux herpèsvirus
In : L'Hépatite Virale. 42 éme congrés français de médecine, Liège.
Eds Masson, Paris, 1979, 96-110
- 492 - COOKSLEY WG, POWELL LW, KERR JF :
Cholestasis in active chronic hepatitis
Am. J. Dig. Dis., 1972, 17, 495-504
- 493 - DATTA DV, SHERLOCK S, SCHEUR PJ :
Post necrotic cirrhosis with chronic cholestasis
Gut, 1963, 4, 223-230
- 494 - EUGENE C, PATRIARCHE C, BERGUE A, QUEVAUVILLIERS J :
Hépatite active "auto-immune" : responsabilité vraisemblable
de l'acide tiénilique.
Nouv. Presse Med., 1980, 9, 1885-1887.
- 495 - GEUBEL AP, BAGGENSTOSS AH, SUMMERSKILL WHJ :
Responses to treatment can differentiate chronic active liver
disease with cholangiolitic features from primary biliary cirrhosis.
Gastroenterology, 1976, 71, 444-449
- 496 - HADZIYANNIS S, SCHEUNER PJ, FEIZI T :
Immunological and histological lesion of primary biliary cirrhosis.
J. Clin. Pathol., 1970, 23, 95-98
- 497 - KLATSKIN g, KANTOR FS :
Mitochondrial antibody in primary biliary cirrhosis and other
disease.
Ann. Intern. Med., 1972, 77, 533-541
- 498 - RODES J, BRUGUERA M, BURDAS JM, TERES J :
Chronic active hepatitis with features of primary biliary cirrhosis.
Lancet 1971, I, 1184-1185
- 499 - SHERLOCK S :
The immunology of the liver disease.
Am. J. Med. 1970, 49, 693-706

A B R E V I A T I O N S

AC.....	anticorps
ACAN.....	anticorps anti-nucléaires
Ag.....	antigène
Ag e.....	antigène intra nucléocapsidique du virus B
Ag HBc....	antigène capsidique du virus B
Ag HBs....	antigène de surface du virus B
AML.....	anticorps anti-muscles lisses
AMC.....	anticorps anti-mitochondries
Anti e....	anticorps contre l'antigène e
Anti HBc..	anticorps contre l'antigène HBc
Anti HBs..	anticorps contre l'antigène HBs
Anti VHA..	anticorps contre le virus A
CIC.....	complexes immuns circulants
CMV.....	cytomégalo virus
DRI.....	dosage radioimmunologique
EB.....	virus d'Ebstein-Barr
γg.....	gammaglobulines
γGT.....	gamma-glutamyl transpeptidase
HC.....	hépatite chronique
HCA.....	hépatite chronique active
HCAC.....	hépatite chronique active avec cirrhose
HCL.....	hépatite chronique lobulaire
HCP.....	hépatite chronique persistante
HPT.....	hépatite post-transfusionnelle
ICC.....	immuns complexes circulants
ID.....	immuno diffusion
IF.....	immunofluorescence
Ig.....	immunoglobuline
LMA.....	antigène de membrane hépatocytaire (liver membran antigen)
LSP.....	lipoprotéine spécifique du foie (liver specific protein)
NANB.....	non A-non B
PA.....	phosphatases alcalines
PBH.....	ponction biopsie hépatique
SGOT.....	serum glutamo-oxaloacétique transaminase
SGPT.....	serum glutamo-pyruvique transaminase
VHA.....	virus de l'hépatite A
VHB.....	virus de l'hépatite B

P L A N

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I LES HEPATITES NON A-NON B. REVUE DE LA LITTERATURE.....	3
I - HISTORIQUE.....	4
II - DEFINITION.....	7
III - TRANSMISSION EXPERIMENTALE.....	8
IV - SEROLOGIE NANB.....	10
V - VIRUS NANB.....	13
VI - HEPATITES AIGUES NANB.....	16
VII - HEPATITES CHRONIQUES NANB.....	27
CHAPITRE II MALADES ET METHODES.....	40
I - MALADES.....	41
II - METHODES.....	45
CHAPITRE III RESULTATS.....	50
I - SEROLOGIE ET IMMUNO-HISTOLOGIE.....	51
II - ETUDE CLINIQUE DES HEPATITES CHRONIQUES NANB.....	66
III - ETUDE DES CAS DISSOCIES.....	94
IV - CIRRHOSES DUES AU VIRUS NANB.....	96
CHAPITRE IV ANALYSE DES RESULTATS.....	99
I - APPORT DE LA SEROLOGIE ET DE L'IMMUNO- HISTOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DES HEPATITES CHRONIQUES.....	100
II - CARACTERISTIQUES DES HEPATITES CHRONIQUES NANB.....	109
III - CHOLESTASE ET HC NANB.....	117
IV - AUTO-IMMUNITE ET HC NANB.....	119
V - NOSOLOGIE DES CIRRHOSES CRYPTOGENETIQUES	122
CONCLUSIONS.....	123

CHAPITRE V BIBLIOGRAPHIE.....	126
ABREVIATIONS.....	192

-oOo-

